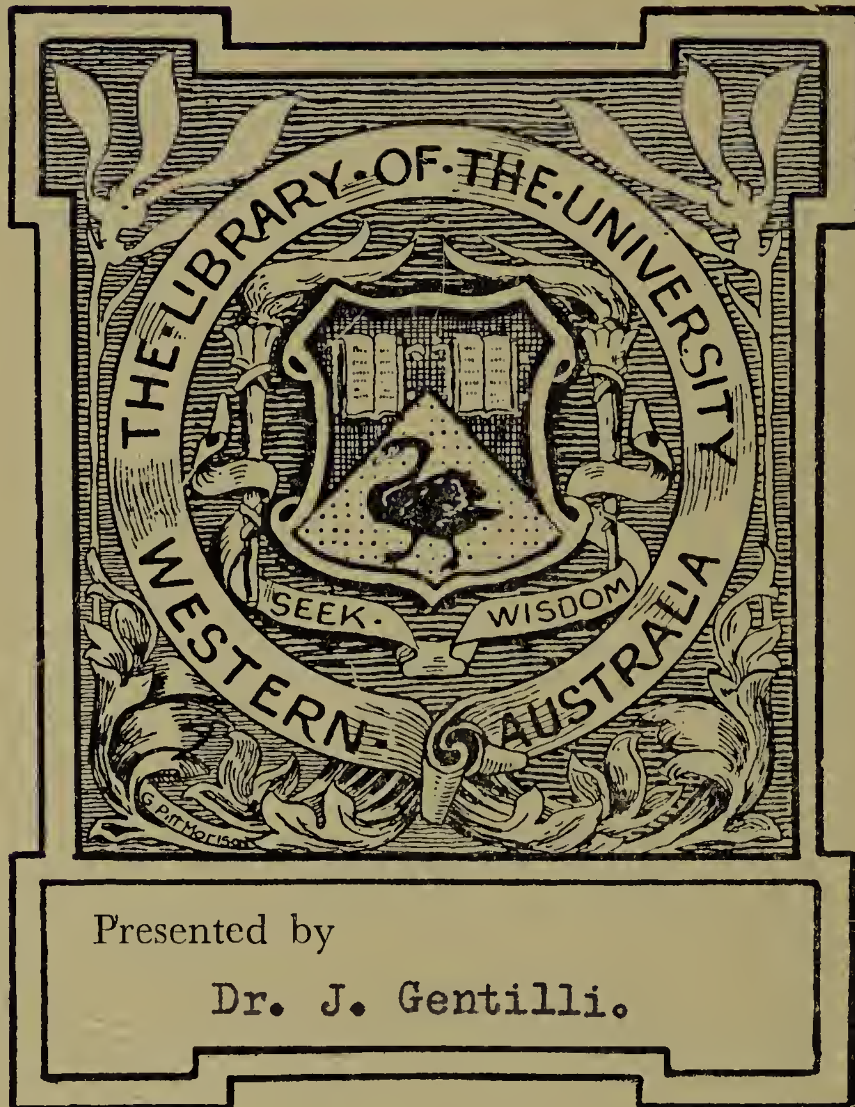
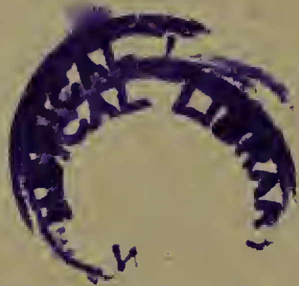

THE·LIBRARY·OF·THE·UNIVERSITY
WESTERN·AUSTRALIA
SEEK·WISDOM
G. Pitt Morison




22101613081



TRATTATO DI PATOLOGIA GENERALE

VOLUME PRIMO.

TRATTATO

DI

PATOLOGIA GENERALE

DEI PROFESSORI

Dott. ALESSANDRO LUSTIG
Professore ordinario di Patologia generale
nel R. Istituto di studi sup. di Firenze
Senatore del Regno

Dott. GINO GALEOTTI
Professore ordinario di Patologia generale
nella R. Università di Napoli

QUINTA EDIZIONE RIFATTA ED AMPLIATA

VOLUME PRIMO

con 247 figure nere e colorate



SOCIETÀ EDITRICE LIBRARIA

MILANO · VIA AUSONIO, 22 · Gall. De-Cristoforis, 54-55

1921

Milano 1921 - Tip. Soc. Ed. Libraria

Prefazione alla quinta edizione

Il cinque aprile 1921 una violenta polmonite bilaterale strappava crudelmente al nostro affetto, alla scienza, all'insegnamento, il prof. Gino Galeotti.

Egli, nato a Gubbio nell'Umbria, morì a 54 anni, a Napoli, circondato dalle più tenere cure della sua vecchia, pia e serena mamma, e delle sue sorelle trepidanti per il loro Caro, assistito, con infinito amore, da tutti i suoi discepoli, da Lui stesso definiti al letto di morte « suoi figli spirituali ».

Gino Galeotti fu un Uomo superiore, di alta intelligenza, di grande modestia, di infinita bontà d'animo, appassionato e serio cultore della nostra scienza, di larga e varia cultura generale, anche nel campo letterario ed artistico. Egli fu un chiaro e sapiente Maestro, ognora amato ed apprezzato dai suoi allievi.

Il mio dolore per la perdita di tale Collega è immenso, e mi conforta il solo pensiero ch'Egli non sarà mai dimenticato, perchè Egli lascia nella scienza un nome, un ricordo di alte virtù, una larga eredità di affetti. Egli sarà di esempio a tutti coloro ch'ebbero la fortuna di stargli accanto, e furono onorati della sua intima amicizia.

Il mio caro ed affettuoso discepolo e collaboratore, con cui ebbi per circa 30 anni vincoli mai interrotti di un'amicizia nata, cresciuta e riaffermatasi nella comunanza delle aspirazioni ideali e delle nostre tendenze al culto del lavoro, ci abbandonò per

sempre, improvvisamente, conservando fino all'ultimo momento la sua piena e lucida intelligenza; Egli ebbe un pensiero per tutti e per tutto, fin anco per questa opera, cui Egli nelle ultime Edizioni collaborò largamente ispirato, da un'alta visione d'insegnante, di studioso e di cittadino.

Pur troppo il Galeotti non vedrà compiuta questa nuova edizione, che esce un po' tardi, non per causa nostra o del solerte Editore, ma per le solite ragioni d'ambiente, note a tutti, che per fortuna d'Italia ora accennano a scomparire. Questa Quinta Edizione è stata veramente in gran parte rifatta, ed è aumentata di una nuova Parte che comprende alcuni capitoli: fra questi vanno ricordati quelli sulla patologia generale del sistema nervoso.

La parte che riguarda la fisiopatologia delle ghiandole a secrezione interna è anche questa volta lavoro del prof. Pietro Rondoni, ora titolare della cattedra di Patologia generale nella R. Università di Sassari.

Ringrazio cordialmente il Prof. Ottorino Rossi, il valente collega, che ebbe la cortesia di riguardarci i nuovi capitoli, quelli che trattano della fisiopatologia del sistema nervoso.

È triste per me il pensiero di dover licenziare questa nuova edizione da solo, senza vedermi a fianco, come nelle edizioni immediatamente precedenti, il mio caro collega Gino Galeotti.

Da Firenze, primavera del 1921.

ALESSANDRO LUSTIG.

Prefazione alla quarta edizione

Non vi è bisogno di molte parole per presentare al pubblico studioso la quarta edizione del *Trattato di Patologia Generale*. La rapidità con cui le precedenti edizioni furono esaurite dimostra, che il libro nel suo insieme non dispiacque e fu trovato utile. Non è quindi vanto presumere che anche questa nuova edizione incontri eguale fortuna.

Il libro conserva intieramente la struttura che ha avuta finora, ma tutte le sue parti sono state più o meno profondamente modificate a seconda dei progressi che ha fatto la nostra scienza in questi ultimi anni. Cosicchè siamo certi, che il lettore non invano cercherà nelle nostre pagine le notizie principali su tutte le questioni moderne che si agitano nel campo della Patologia.

Convinti che un Trattato di Patologia Generale debba essere più che altro indirizzato agli studi di eziologia e di fisiopatologia, abbiamo cercato di svolgere ancor maggiormente le parti che riguardano queste discipline, accorciando invece quelle, che, come la patologia cellulare, appartengono in modo più stretto ai trattati di anatomia ed istologia patologica.

Si trovano dunque aumentati i capitoli sulla eziologia delle malattie infettive, specialmente quelli riguardanti i protozoi patogeni, e alcuni capitoli della patologia del sistema circolatorio e respiratorio.

Intieramente rifatta è poi la fisiopatologia delle ghiandole a

secrezione interna, che è l'argomento in cui le ricerche più moderne hanno portato i frutti migliori, rischiarando problemi avvolti finora in profonda oscurità. Questa parte è stata svolta dal Prof. Pietro Rondoni, Aiuto dell'Istituto di Patologia generale di Firenze.

In conclusione speriamo che il nostro libro, per il quale la Società Editrice Libraria non ha risparmiato cure e spese affinchè la veste tipografica risulti quanto mai soddisfacente, incontri il favore degli studiosi e serva ad allargare le loro cognizioni scientifiche. E così il pensiero di avere, sebbene modestamente, contribuito ad accrescere la cultura medica in Italia sarà largo compenso al nostro non lieve e non facile lavoro.

Aprile 1915.

A. Lustig e G. Galeotti.

Prefazione alla terza edizione

Nelle due precedenti edizioni di questo Trattato, che videro la luce in così breve volger di tempo, la *Patologia cellulare* fu opera esclusiva del mio caro allievo ed amico, prof. Gino Galeotti della R. Università di Napoli. Dovendo ora pubblicare questa terza edizione, la quale avrà da essere un vero e completo rifacimento e rimodernamento di questo libro, pregai il mio ottimo collega a collaborare direttamente con me nella intera pubblicazione, e così, noi due insieme potemmo mettere a corrente con i progressi della Scienza la nuova edizione, con quella sollecitudine che il solerte Editore ne richiedeva. Anche questa volta furono apportate radicali e, secondo noi, razionali modificazioni al disegno primitivo del Trattato, come il lettore potrà facilmente rendersi ragione. L'*eziologia e patologia delle malattie infettive e parassitarie*, riveduta e completata, ha trovato posto nel volume primo; i capitoli sulla *immunità* ed argomenti affini furono quasi completamente rifatti. Si possono considerare parti quasi del tutto nuove la *Patologia Generale del ricambio* e la *Patologia della economia calorica*. In tutti gli altri capitoli dell'opera infine vennero portati miglioramenti notevoli, che lo studioso saprà da sè rilevare ed apprezzare. Noi non presumiamo di avere neppure ora fatto opera del tutto completa e perfetta; però il favore, che

ha incontrato finora il nostro lavoro presso il pubblico medico, ci è di sprone a proseguire sulla via già tracciata, e ci incoraggia nel nostro tentativo di dare un libro utile di più alla letteratura medica italiana.

Firenze, maggio 1911.

Prof. ALESSANDRO LUSTIG.

Prefazione alla seconda edizione

Scorsi oramai tre anni dalla prima pubblicazione di questo libro, esso rivede la luce in una *seconda edizione*, che è stata in gran parte, rifatta, accuratamente riveduta e corretta di alcune mende, non gravi in verità, che io stesso vi avevo scoperto o che altri mi aveva additato. Alcuni capitoli sono stati ampliati e resi più completi, poichè mi sembrò che fossero troppo riassuntivi, a scapito della loro chiarezza.

Anche il primitivo disegno di questo Trattato ha subìto alcune modificazioni in questa nuova edizione, cosa della quale il lettore potrà agevolmente persuadersi, confrontando fra loro i due testi ed i loro indici. Ho cercato di coordinare e collegare meglio la materia, pur non allontanandomi dal mio proposito di riuscire breve e preciso, affinchè il Trattato, per quanto elementare, potesse essere di utile guida ai medici e agli studenti, i quali sentono la necessità di tenersi al corrente del movimento scientifico.

Il rifacimento del libro può essere notato in non poche parti di ambedue i volumi. A tal proposito piacemi richiamare l'attenzione degli studiosi sulla *prima parte*, alla quale venne tolto addirittura il secondo capitolo, che venne rifuso col corrispondente capitolo della patologia cellulare.

Un'impronta più pratica fu data alla trattazione della *eredità* delle malattie, argomento di somma importanza, che rientra nella *eziologia generale*. A quest'ultima parte, nella presente edizione, ho dato ovunque un più ampio svolgimento esponendo i risultati delle più recenti ricerche sugli agenti termici, sulla luce, sull'e-

lettricità, sui fattori metereologici, quali cause dirette o predisponenti di malattie. E maggiore sviluppo venne anche dato al capitolo della *immunità*, esponendo brevemente quanto oggidì si conosce intorno alle bacteriolisine, alle agglutinine, agli enzimi bacteriolitici; alle emolisine ed alle omoagglutinine, alle citotossine ed alle precipitine. Nello studio dei *parassiti animali* vennero riassunte le attuali conoscenze sulle filarie e su altri parassiti esotici.

La *patologia cellulare*, anche in questa seconda edizione, è opera del mio ottimo amico ed allievo prof. Gino Galeotti, che ebbe recentemente l'onore di essere chiamato dalla Facoltà medica di Napoli ad occupare la cattedra di patologia generale in quella Università. Anche questa parte è stata notevolmente ampliata ed in essa è stato esposto quanto si riferisce alle ultime pubblicazioni di citologia patologica.

La patologia del sistema *sanguigno e linfatico* venne in massima parte rifatta; lo stesso dicasi del capitolo che tratta dell'*infiammazione*, di quello sulla patologia generale della *digestione* e dei suoi meccanismi, del *ricambio materiale*, degli *organi a secrezione interna* e della *secrezione urinaria*.

La patologia delle *malattie infettive* venne resa, sotto ogni punto di vista, più completa. In una parola io credo di aver apportato a quasi tutta l'opera mia utili modificazioni e notevoli miglioramenti.

Per ciò che riguarda la bibliografia, tenni il medesimo metodo seguìto nella prima edizione.

Anche il numero delle figure è stato aumentato, e di ciò rendo grazie alla Casa Editrice che, come al solito, si è mostrata con me di una grande liberalità per la buona riuscita del libro.

Ringrazio anche il dott. N. Tiberti, libero docente nell'Istituto di Firenze, che mi è stato intelligente aiuto in questo faticoso ed arduo lavoro.

Firenze, nel maggio del 1905.

ALESSANDRO LUSTIG.

Prefazione alla prima edizione

Allorchè il chiarissimo collega dott. Luigi Bufalini, a nome della Società Editrice Libraria, mi invitò a scrivere un Trattato di Patologia Generale, io rimasi a lungo perplesso ed incerto innanzi di accettare tale onorevole incarico, poichè mi apparivano chiaramente le gravi difficoltà che avrei incontrate nel condurre a termine l'ardua impresa; ma infine cedetti alle vive e cortesi insistenze.

I colleghi e i lettori tutti, alla cui benevolenza io mi affido, giudichino se, assumendomi il difficile compito, io abbia troppo presunto di me; credo però che un tale mio ardimento sarà, almeno in parte, giustificato dalla grande necessità che ognuno di noi sente di un Trattato che riassuma ed illustri, in una sintesi compendiosa, il vasto e mirabile movimento scientifico compiutosi, in questi ultimi anni, nel campo della Patologia generale; necessità nella quale convengono molti altri miei egregi colleghi, e conveniva il compianto prof. Giulio Bizzozzero, il più illustre e benemerito dei patologi italiani.

Invero brevi Trattati, in ispecie tedeschi, non mancano nella letteratura della Patologia, ma in essi, a mio giudizio, più che altro si espone la parte generale dell'Anatomia Patologica, sicchè mentre vi hanno largo sviluppo gli studi istologici, vi sono quasi del tutto trascurati gli argomenti essenziali della Patologia generale.

Io ho dunque cercato di soddisfare con questo libro ai bisogni degli studiosi, che frequentano le scuole di medicina; e anche di quelli che, pur avendole da tempo abbandonate, sentono tuttavia vivo il desiderio di conoscere e di seguire, tra l'affacendarsi delle pratiche quotidiane, il sorgere e il dibattersi dei nuovi problemi che agitano oggidì la fisiopatologia, di cui, nell'introduzione, ho cercato appunto di segnare i limiti ed il fine.

Seguendo questi criteri, nella seconda parte ho esposto compiutamente, come chè in guisa riassuntiva, le dottrine sulla immunità e sulla eredità, e alla Patologia cellulare ho voluto fosse dedicata un'ampia trattazione per cura del prof. Gino Galeotti della R. Università di Cagliari, mio allievo carissimo, il quale si è per mia iniziativa e con speciale amore occupato di questi studi, seguendo un indirizzo del tutto moderno. Così pure nell'esporre con una certa ampiezza, la fisio-patologia del sistema sanguigno ho reputato opportuno di dare un insolito sviluppo alla trattazione del sistema linfatico, come quello che, negli ultimi anni, si riconobbe di singolare importanza nello svolgersi delle varie funzionalità degli organismi sani e malati.

Nel secondo volume, ormai in corso di stampa e di molto non superiore al primo, ho dato dapprima breve, ma, come spero, chiara notizia anche delle antiche dottrine sulla infiammazione, e non ho trascurato le recentissime teoriche sulla patogenesi e sulla eziologia dei neoplasmi. Segue, breve e sintetica, la parte che comprende la patologia generale della digestione e della respirazione: adeguato svolgimento invece ho dato alla patologia del ricambio materiale e particolarmente alle autointossicazioni, di solito fin qui trascurate nei trattati di Patologia generale. Riassunte le nozioni più autorevoli intorno alla fisiologia patologica degli organi ghiandolari a secrezione interna, e assegnata loro la dovuta importanza nelle complesse funzioni dell'organismo, ho concesso acconcio svolgimento alla patologia della economia calorica, e specialmente alla febbre, e alle varie teoriche che ad essa si riferiscono, chiudendo finalmente il mio lavoro con una trattazione, che ad altri parrà

forse anche troppo ampia, della eziologia e della patologia generale delle malattie infettive.

Nel corso del libro mi è accaduto sovente di richiamare nozioni di anatomia e di fisiologia, il che ho fatto, ma sempre assai brevemente, presumendo nel lettore una sufficiente conoscenza di queste discipline fondamentali, e così pure ho spesso semplicemente ricordato alcuni metodi di ricerca, senza esporli nei loro particolari. Nella bibliografia ho parimenti dovuto assai limitare le citazioni, raccogliendo, in fondo ad ogni capitolo, i materiali bibliografici più necessari per guidare gli studiosi a più ampie ricerche intorno a certe interessanti questioni, a certi problemi, ancora insoluti, che io stesso qua e là ho segnalato.

Per riguardo alle illustrazioni ho cercato fin dove mi era possibile, di attenermi a disegni tratti da preparati eseguiti nel mio laboratorio e da me stesso osservati. Questa è la ragione per cui con una certa larghezza sono state riprodotte figure, che si riferiscono a lavori compiuti in ispecie dai professori A. Trambusti (Palermo), G. Galeotti, ed altri miei collaboratori ed allievi. Molte altre figure furono appositamente disegnate dal giovane ed egregio pittore signor Alberto Zardo di Firenze; a questo proposito debbo dire che la Casa Editrice con raro esempio di larghezza editoriale, non mi impose limiti nella riproduzione delle figure, che fu spesso cosa lunga e dispendiosa. Anche ringrazio qui pubblicamente il Dr. Bufalini, che prodigò zelo e intelligenza alla buona riuscita dell'impresa, e i dottori A. Herlitzka, E. Zardo, N. Tiberti e A. Franchetti per la loro cooperazione, il primo nel raccogliere qualche dato bibliografico e gli altri nella correzione delle bozze.

Firenze, aprile 1901.

ALESSANDRO LUSTIG.

Introduzione allo studio della patologia

Patologia è la dottrina che indaga le alterazioni funzionali e di struttura degli organismi viventi. La patologia costituisce la principale base di un elevato, illuminato e saggio esercizio dell'arte medica.

Per profittare nello studio di questa scienza biologica, è necessario possedere sufficienti nozioni di chimica e di fisica, ed una sicura conoscenza dei fenomeni biologici fondamentali, delle leggi morfologiche che regolano lo sviluppo embrionale, della composizione e della distribuzione dei tessuti nell'organismo, delle particolari capacità fisiologiche delle varie cellule e degli organi da esse composti.

Il campo particolare e proprio della patologia è assai vasto; e si può dividerlo così: l'*eziologia*, che cerca le cause, le quali in genere sono capaci di alterare la funzione e la struttura di un organismo — la *patogenesi*, che determina il meccanismo d'azione di queste cause perturbatrici — la *morfologia patologica* (*anatomia patologica*, *istologia patologica, citologia patologica o patologia cellulare*), che raccoglie i risultati delle alterazioni di forma e di struttura cellulare, provocate dalle diverse cause morbigene — la *fisio-patologia*, che studia le reazioni funzionali morbose dell'organismo — la *sintomatologia*, infine che esamina i fenomeni oggettivi degli ammalati, prende nota di quelli soggettivi e li mette in rapporto con l'intero quadro morboso.

La *patologia generale* cerca e scopre le leggi, che riguardano le alterazioni morfologiche e funzionali degli organismi, e ciò nel senso più lato, senza considerare il modo, con cui queste alterazioni si raggruppano nelle singole malattie; ciò che invece è il compito delle *patologie speciali* (*medica e chirurgica*), le quali descrivono i vari tipi di malattie, esponendone le cause, l'andamento, il modo di riconoscerle e l'esito.

Per molti anni la patologia generale è rimasta quasi esclusivamente una scienza morfologica: cioè gli studiosi si sono occupati di considerare, con la maggiore esattezza, soltanto le alterazioni, che si producono nelle cellule e nei tessuti durante una malattia e hanno cercato di spiegare i fenomeni morbosi, tenendo conto di queste alterazioni.

Senza alcun dubbio l'*anatomia patologica* e l'*istologia patologica* hanno fornito alla patologia generale un materiale larghissimo di fatti e di conclusioni molto importanti, ma d'altro lato è evidente, che non sarà mai possibile di comprendere interamente la natura intima di un dato disturbo della vita fisiologica, nè di stabilirne il decorso e la durata, nè di rilevare il nesso causale tra le modificazioni di forma degli elementi cellulari ed il disturbo funzionale medesimo. finchè ignoreremo la causa, che lo ha determinato e il modo d'agire di questa causa sull'organismo sofferente. Questo lavoro, di analisi ad un tempo e di sintesi, ben di rado può farsi con la semplice osservazione dell'organismo malato o con l'esame delle alterazioni anatomiche, che possono verificarsi negli organi o nei tessuti del cadavere; occorre il più spesso, e può dirsi quasi sempre, l'*esperimento*.

La *fisio-patologia*, valendosi di tutto il ricco materiale, che le hanno preparato l'anatomia patologica e la medicina pratica, studia il meccanismo funzionale degli organi nell'alterata loro forma, e, con le osservazioni cliniche e cogli esperimenti negli animali, trova modo di risolvere i più importanti problemi dell'arte medica.

Questa disciplina, che, alla metà del secolo scorso, era appena sul nascere, mentre la fisiologia si era già formata a scienza pura e indipendente, ha oggi assunto uno sviluppo meraviglioso, applicando, per lo studio delle funzioni alterate, tutti quegli stessi metodi, che la fisiologia adopera per investigare le funzioni normali. Oggi lo scienziato, che si dedica allo studio della fisiopatologia, deve possedere mezzi ed apparecchi, eguali e superiori a quelli, che il fisiologo adopera; deve prepararsi una cultura fondamentale, che si estenda ai rami più importanti della chimica, della fisica, della chimica fisiologica e della fisico-chimica.

L'uso del *metodo sperimentale* deve essergli familiare e perfetto, poichè questo metodo concede alla volontà dell'osservatore la scelta del luogo, del tempo e delle condizioni, in cui un determinato processo patologico debba verificarsi, e ciò gli dà modo di allargare indefinitamente il suo campo di studio. Non si deve però ritener questo metodo interamente scevro d'inconvenienti e di cause di errori. Così negli animali, in cui si producono malattie sperimentali, si hanno tal-

volta alcune complicazioni: dolori, eccitamenti, emorragie, che non si presentano quando il morbo si è manifestato naturalmente; l'agente morbigeno nel maggiore numero dei casi agisce con maggior vigore e con più intensità nelle forme sperimentali che non in quelle spontanee: talvolta, per colpire organi interni del corpo, si devono ledere altri tessuti e produrre ferite, che complicano assai il processo morboso che si vuole studiare: e similmente si possono incontrare nelle nostre esperienze di patologia tanti altri inconvenienti, che sarebbe troppo lungo ricordare, e che non ci permettono una completa identificazione tra i fenomeni della patologia umana e i risultati di esperimenti fatti sugli animali, o di estendere a tutti gli individui della medesima specie i risultati, che si sono ottenuti in un solo individuo o a tutte le diverse specie animali quelli, che si ebbero in una sola. Ma questi inconvenienti, sebbene degni di una opportuna considerazione, affinchè non divengano cause di errore, nulla tolgono all'importanza del metodo sperimentale nella patologia, e rimane pur sempre vero, che all'esperimento dobbiamo tutte le grandi conquiste positive, inoppugnabili, che in questi ultimi decenni hanno fatto così progredire la nostra scienza.

Inoltre la patologia non è sfuggita a quelle tendenze comparative oggi così generali in tutte le scienze biologiche, e con grandissimo frutto si sono studiati molti fenomeni morbosi, comparandoli fra loro come avvengono nelle varie classi degli animali, e giustamente ammettendo, che i fenomeni fondamentali, elementari della vita, siano identici per tutte le cellule, costituiscano esse organismi unicellulari o compongano gli animali superiori. I patologi son risaliti fino allo studio dei processi morbosi negli esseri, che stanno alla base del grande albero filogenetico; ed è a sperare che il metodo di vivisezione degli esseri unicellulari, che da qualche tempo hanno posto in opera il Gruber, il Balbiani e l'Hofer, come ha dato buoni frutti nel campo della fisiologia, così non abbia a fallire in quello della fisiopatologia cellulare.

Ed anche sulle cellule degli animali superiori, isolate e ridotte ad uno stato di vita indipendente, quali organismi elementari, oggi si esperimenta. I metodi delle cosidette *culture di cellule,* escogitati da scienziati americani, fra cui primo il Carrel, hanno dato risultati meravigliosi nel campo della biologia cellulare; da queste ricerche ci attendiamo anche vantaggi grandissimi per la patologia, nello studio dei tumori, delle trasformazioni e degenerazioni cellulari, della immunità istogena, ecc. Sono queste nuove vie, che oggi si aprono nella nostra scienza, da cui tutto il progresso della medicina dipende.

Consideriamo ora sommariamente i metodi, che si adoperano nella patologia generale, per lo studio dei fenomeni morbosi.

La *tecnica microscopica* ha un'importanza fondamentale, da una parte per lo studio della morfologia patologica, e in questo studio si impiegano tutti i delicati metodi di fissazione e di colorazione dei tessuti, tutte le reazioni microchimiche che l'istologia normale ci insegna; dall'altra per l'esame ed il riconoscimento degli esseri piccolissimi (bacteri, protozoi), che tanto spesso sono causa di malattia. In queste ricerche si usano modi di esame microscopico al tutto speciali.

La *fisiopatologia* adopera, come si è sopra accennato, tutti i metodi in uso per lo studio delle funzioni normali: metodi grafici, che ci rappresentano con curve la funzione circolatoria, la respirazione, l'attività dei muscoli e dei nervi, metodi fisici di varia natura, metodi elettrici, raggi di Roentgen, esperimenti calorimetrici, ecc.

La *chimica biologica* poi ha aperto un larghissimo campo di ricerche, e mediante i sussidi che essa ci offre, conosciamo adesso con sufficiente esattezza le malattie del ricambio, tutte le alterazioni che nel complesso chimismo degli esseri si verificano, allorchè in certi organi sono avvenute modificazioni più o meno profonde. La chimica dei corpi proteici e quella dei lipoidi ci permettono già di gettare qualche luce sui meravigliosi e misteriosi fenomeni delle fermentazioni, delle intossicazioni e della produzione di anticorpi.

La *microbiologia*, oltre ai metodi microscopici sopra ricordati, impiega una tecnica assai complicata, mediante la quale possiamo isolare e conservare i germi delle infezioni (metodi di isolamento e di coltura) e di provocare a volontà con questi le malattie infettive negli animali. Inoltre possiamo studiare in modo completo le proprietà biologiche di questi agenti morbosi e i modi che valgano a distruggerli nell'organismo e fuori di esso. Dapprima non si riusciva a coltivare che i microrganismi patogeni vegetali o bacteri, ma oggi si conoscono metodi per far riprodurre nelle culture anche alcuni protozoi. Tutti conoscono gli immensi risultati, che si sono ottenuti con lo sviluppo della tecnica bacteriologica: i grandi progressi della profilassi e della cura delle malattie infettive, l'antisepsi e l'asepsi, che hanno reso possibile ogni ardire chirurgico, si sono basati su questi mezzi di ricerca scientifica.

Infine dobbiamo ricordare i metodi che il clinico usa al letto dell'ammalato: anche da questi la nostra scienza, che pure è scienza essenzialmente sperimentale, si è avvantaggiata. Oggi tali metodi sono assai progrediti e, mentre gli antichi si limitavano all'osservazione

sistematica dei vari sintomi, gli studiosi moderni invece prendono in esame l'infermo, col fine di conoscere la natura del male che lo affligge, traendo profitto da tutte le risorse, che i nostri sensi, resi più acuti dalla pratica e dall'uso di strumenti speciali, ci offrono, e così, oltre la palpazione, la percussione, l'ascoltazione, si usano mezzi delicatissimi di indagine fisica, che permettono una determinazione più esatta dei caratteri, che gli organi ammalati presentano.

Con l'uso sagace e perfetto di questi diversi metodi, noi siamo senza dubbio in grado di analizzare in modo preciso ogni fenomeno morboso, che ci si presenti allo studio. E così il medico colto e sperimentato ben di rado rimane oggi inerte ed a disagio davanti a qualunque caso di malattia gli si possa presentare, ma, attivo osservatore, saprà porre alla patologia sperimentale quesiti e questioni ognor nuove da studiare e da risolvere.

Per tutti i problemi *pratici*, anche i più ardui, della patologia o abbiamo oggi una soluzione o vediamo la via che può condurci alla meta. Ma lo scienziato non si contenta di ciò e si domanda quanto addentro si possa entrare nella interpretazione dei fenomeni morbosi. Il Virchow ci insegnò, che nella cellula si trova il sustrato fondamentale, non solo di tutti i processi della vita fisiologica, ma anche di quelli della vita patologica, di qualunque natura essi siano e da qualsiasi causa prodotti. La *patologia cellulare* fu posta a base di ogni conoscenza sui fenomeni morbosi. Ma neppure questo ci basta, perchè oggi sappiamo, che molte alterazioni, che ci si palesano come gravi malattie (per es. le malattie del ricambio), hanno la loro ragion d'essere in cambiamenti di quel chimismo endocellulare, che è in fondo ad ogni fenomeno di vita. Al di là di questo si arresta la nostra più spinta indagine patologica, come si arresta quella del biologo, che vuol sapere come i fenomeni prettamente vitali, quelli cioè che non si possono ricondurre a semplici schemi fisico-chimici, siano legati a certe strutture, a certe reazioni chimiche.

Ignoramus e forse *ignorabimus* deve dire il biologo dinanzi a questi ultimi problemi della vita normale, e la stessa espressione conviene al patologo, che, seguendo un indirizzo scientifico positivo, non si contenti d'ipotesi, che, anche se hanno la parvenza di spiegazioni, in accordo con dati di osservazione e di fatti sperimentali, non sono che giuochi di parole, su schemi derivanti soltanto da una fervida immaginazione.

Questo sano scetticismo non deve però sconsigliare ad avanzarci nella nostra via quanto più lontano è possibile, anche se siamo persuasi, che in fondo ad essa vi è un muro, che non sarà lecito oltrepassare.

PARTE PRIMA

CAPITOLO PRIMO.

Cenni storici sullo sviluppo della patologia.

Sin verso la metà del secolo scorso, la malattia era considerata un ente a sè, un elemento estraneo invadente il corpo dell'uomo, cioè la malattia era un vero parassita: e quest'opinione ontologica ha riscontro ancor oggi nel linguaggio del popolo.

Fra le *varie dottrine*, quella della *patologia umorale*, formulata da Ippocrate, è la più antica, e dominò per lunghi secoli nelle scienze mediche. Essa riteneva, che ogni malattia fosse dovuta alle mescolanze irregolari (*crasi*) del sangue, del muco, della bile gialla e nera Nell'epoca romana a questa dottrina si contrappose quella *solidale*, che alla contrazione e alla dilatazione dei pori dava la massima importanza; ma non ebbe gran seguito.

La dottrina umorale, rafforzata da Galeno nel secolo II dell'êra cristiana, continuò a prevalere con tutti i suoi dogmi fino al 1500.

Nel 1500 il Vesal (m. 1564) ed il Paracelso (1) (m. 1541) fecero, come si esprime il Virchow, *tabula rasa* di tutti quei dogmi: però demolirono senza nulla edificare, e cento anni dopo, quando Harwey (m. 1658) scoprì la circolazione del sangue, potè risorgere, per opera dei *iatro-meccanici* e dei *iatro-chimici*, la *patologia umorale delle discrasie*, che rimase fino a pochi decenni da noi.

---

(1) Paracelso chiamò *Archaeus* lo spirito della vita; ogni singola parte del corpo aveva il suo *Archaeus*, tutte erano sottoposte allo *Spiritus rector* o *Archaeus maximus*.

Al principio del secolo decimottavo il Boerhaave (m. 1738) per primo dette alla patologia un indirizzo biologico, valutando giustamente le scoperte dei suoi contemporanei, e cioè quelle della circolazione capillare del Malpighi (m. 1694), e dei corpuscoli del sangue, fatta dal Leeuwenhoeck (m. 1623). Egli ebbe i suoi migliori scolari nel Haller, fisiologo (m. 1777), e nel Gaubius (m. 1780), che scrisse il primo trattato di patologia generale.

Contemporaneo al Boerhaave fu G. L. Stahl (m. 1734), che all'*Archaeus* di Paracelso sostituì l'*anima*, come è esposto nella sua *Theoria medicinae verae,* fondando così quello, che si disse *animismo.* Egli non ebbe molti seguaci, poichè le idee del suo predecessore Glisson (m. 1677) sulla *irritabilità* della sostanza vivente cominciavano a prender campo. Il Glisson cercava nella irritabilità il principio efficiente della vita, ma non credeva tale proprietà esclusiva degli organismi viventi.

Il Virchow (m. 1904), in alcuni suoi studi storici, nota che le affermazioni del Glisson segnano il primo passo all'interpretazione, con intendimento fisico, dei fenomeni della vita, e da esse, secondo lui, trasse origine la *force vitale* del Richerand (1779-1840?).

Comunque sia, è certo che le scienze mediche, dopo la scoperta del Galvani (m. 1789), presero un indirizzo biologico, fondato sullo studio dei fenomeni fisici: traviarono però ben presto con la dottrina del magnetismo animale. Dopo le pubblicazioni del Mesmer nel 1779, sorsero dispute vivaci tra *vitalisti* e *magnetisti*, e si arrestò ogni vero movimento scientifico; la confusione delle idee giunse al colmo col diffondersi rapido, dopo il 1780, del *brownianismo.*

John Brown, medico scozzese (m. 1788), espose le sue idee nel libro *Elementa medicinae;* ebbe numerosissimi seguaci, ma i suoi insegnamenti non sopravvissero lungamente.

Intanto il Morgagni (1682-1771) discepolo del Valsalva (1666-1723) aveva dimostrato con la sua opera *De sedibus et causis morborum* (1762-67) che le malattie producono nel corpo profonde alterazioni materiali; egli pose così le basi dell'anatomia patologica, e la medicina potè allora entrare onorevolmente tra le scienze naturali.

Il Virchow, che illustrò, con maestria degna di lui, le idee del grande italiano, nota che l'opera del Morgagni ebbe più efficacia e fu più studiata e pregiata in Inghilterra, in Francia ed in Germania che non in Italia.

In Inghilterra infatti vediamo i primi frutti della nuova scuola, dove John Hunter (m. 1893), dotto chirurgo, sperimentando sugli animali, gettò i primi fondamenti della patologia sperimentale; mentre

nel resto del mondo scientifico polemizzavano ancora tra loro i vitalisti. Infatti in quel tempo medesimo uscirono le opere di J. C. Reil e di C. W. Hufeland. Il Reil riteneva, che la *forza vitale* fosse un processo potenziale, svolgentesi nelle singole parti del corpo umano e che ciascun organo godesse di una vita propria; l'Hufeland invece sosteneva l'esistenza di un'unica forza vitale per tutto il corpo, l'*Archaeus maximus*.

Frattanto nella celebre Facoltà medica di Parigi, Bichat, fervido e colto vitalista, poneva ogni impegno a intraprendere ed a raccomandare lo studio degli organi ammalati, rendendo così sempre più stretti i rapporti tra l'anatomia patologica e la clinica. Esaminando le funzioni vitali degli organi e seguendo lo svolgimento cronologico dei fenomeni morbosi ed il loro processo genetico, egli intravide l'importanza grandissima, che lo studio dei tessuti avrebbe avuto nelle scienze mediche, e fondò così una dottrina, che ricevette il nome d'*organicismo*. Morto giovanissimo, non ebbe modo di proseguire nelle sue ricerche, nè di vedere i grandi progressi che l'opera sua e quella del Laennec e del Dupuytren avevano portato nella medicina pratica.

Ma tuttavia il *vitalismo*, con le sue speculazioni aprioristiche, impediva il progredire del lavoro positivo. A questo proposito il Virchow osserva, che l'inclinazione al misticismo è così profonda nella natura umana, che non v'ha epoca la quale ne sia immune; persone colte, egli dice, in ogni tempo dimostrarono una assenza di critica tale, quale appena possiamo comprendere in un rozzo selvaggio.

Al principio del secolo scorso, Alessandro von Humboldt si oppose per il primo a queste speculazioni aprioristiche: mentre J. Müller e I. T. Meckel davano un forte impulso all'anatomia ed alla fisiologia. L'opera del Meckel tolse molte oscurità, dileguò molti dubbi: con lo studio dei mostri fondò la *teratologia* e sostituì all'immaginazione diabolica una teoria morfologica, contribuendo così a confermare alla medicina il carattere di scienza naturale.

Opera altrettanto insigne fece nel campo della embriologia C. F. Wolff.

Quasi nel medesimo periodo, verso il secondo decennio del secolo scorso, il Magendie (m. 1855), grande sperimentatore francese, avversario del misticismo, conduceva la patologia generale nella retta via della fisiologia, e il suo discepolo Claude Bernard (m. 1878), dotto filosofo e fisiologo, meditava e tentava i problemi generali della vita; li seguivano e li aiutavano il Cruveilhier, l'Andral e il Broussais.

In Inghilterra Charles Bell (m. 1821), con la sua scoperta dei nervi periferici motori e sensitivi, e più tardi Marshall Hall (m. 1836), con

la dottrina dell'attività riflessa, avevano fondato intanto la patologia nervosa.

I metodi d'osservazione della scuola francese passarono in Germania, specialmente per opera dello Schönlein (m. 1839) a Würzburg. Egli mise il microscopio a servigio della clinica e scoprì il parassita del favo, dopo che il Bassi aveva trovato quello della *muscardina*, malattia del baco da seta. Così furono posti i primi fondamenti dello studio del contagio vivo e della natura parassitaria delle malattie. In questi anni uscì a Vienna l'*Anatomia patologica* del Rokitansky, libro che fu allora ed è ancor oggi famoso, e che il Virchow chiama il più bel fiore dell'*organismo*. Il Rokitansky superò i francesi per esattezza descrittiva degli organi alterati; e fondò un sistema di patologia generale, dando nuovo vigore alla teoria degli umori; dalle discrasie sanguigne, da un'alterata mescolanza del liquido sanguigno dipendono. secondo questo autore, tutte le alterazioni degli organi.

Sorse a contrastare questa teoria, baldo e giovane, Rodolfo Virchow, che, insieme al collega Benno Reinhardt, compì un lavoro sulla genesi degli elementi microscopici nei focolai infiammatori. Questa pubblicazione, la quale segna il primo passo della grande riforma, che negli studi medici, in pochi anni, fu compiuta dal Virchow, comparve quando l'istologia normale e la fisiologia avevano fatti ormai grandi progressi, per opera di Johannes Müller, del Purkinje, del Valentin, del Henle, dello Schwann, del Remack, dello Schleiden, del Kölliker e di molti altri.

Il *vitalismo*, ad onta che le scienze mediche già fossero divenute scienze naturali, aveva ancora molti seguaci; ed i sostenitori della generazione spontanea, la *epigenesi*, sollevavano ancora vive discussioni. Th. von Siebold, il Leuckard ed il Virchow, con argomenti teoretici e con esperimenti e in ispecie con le ricerche loro sulle trichine, lo combattevano validamente; dovevano però toccare al Pasteur l'onore ed il merito di abbatterlo definitivamente e di liberare la patologia dalle influenze di questa dottrina. Il Virchow affermò allora, che ogni organismo vivente, senza eccezione, ebbe un predecessore vivente: e l'embriologia venne a dimostrare lo sviluppo di interi individui da germi.

Inoltre sostenevasi allora la possibilità della esistenza di un tessuto senza cellule, e prendevasi come esempio il connettivo adulto. Dopo infinite ricerche e discussioni, il Virchow riuscì a dimostrare, che il connettivo in tutti i tessuti, e in tutti i tempi, contiene cellule, sebbene piccole e scarse.

La scuola di Vienna ammetteva, che le cellule fossero provviste di

membrane e che si formassero come per la cristallizzazione di un liquido organico plastico, che si chiamava *blastema* (Schwann). Anche questa dottrina fu distrutta dal Virchow, il quale dimostrò, che le cellule nuove provengono sempre da cellule preesistenti, che in tutti i processi plastici, sia fisiologici, sia patologici, non domina altra legge formativa al di fuori di quella dell'ereditarietà. Le cellule, disse il Virchow nella sua celebre *Teoria cellulare*, sono le parti viventi del corpo, e sullo studio di esse debbono quindi di necessità fondarsi le teorie, che riguardano ogni sostanza vivente, vegetale ed animale.

Alla *forza vitale* si sostituirono le *forze meccaniche*. Il Lotze (1842) svolse le prime considerazioni su queste forze meccaniche della vita; e Henle, guidato da analoghi concetti, preconizzava il contagio vivo quale causa di malattia. Contemporaneamente Joh. Müller, L. Güterdock e Helmholtz, allora professore di patologia generale a Königsberg, risolvevano svariate questioni di patologia con intendimenti ugualmente meccanici. Innanzi a tutti stava sempre il Virchow, che nel 1845 compiva le sue ricerche sulle cellule bianche del sangue, ed un anno dopo rivendicava ad esse un posto nella patologia.

Come si disse, comparve a Vienna, pure nel 1846, l'opera del Rokitansky, che esponeva i principii di patologia umorale della scuola viennese. In un articolo brioso, ancor oggi fresco e vivace, ricco di argomenti e di fatti, il Virchow combattè questa risurrezione. Le discussioni furono molte e vive; ed il Virchow dichiarò poi, che allora appunto le sue idee cominciarono a prender campo e a persuadere, e iniziarono un nuovo periodo per gli studi medici.

La nuova scuola del Virchow distrusse i vecchi sistemi, e segnò il trionfo del metodo sperimentale: uscì da ogni forma di patologia umorale senza cadere in una nuova patologia solidale. Sangue e tessuti sono trattati allo stesso modo, con i medesimi criteri: le cellule, che sono i veri organismi elementari del corpo e sono sede ed origine di tutte le manifestazioni vitali, divengono oggetto precipuo e primo di studio.

Tra gli enunciati di questa nuova scienza, ebbero un'importanza fondamentale i seguenti: i fenomeni della vita non possono spiegarsi se non con lo studio di ciò che avviene negli organismi viventi; le leggi chimiche e fisiche del mondo inorganico valgono anche per tutte le manifestazioni vitali. Non esiste alcuna forza vitale particolare. I caratteri degli esseri viventi si trasmettono nella moltiplicazione di questi dai progenitori ai figli. Più importante ancora è il classico principio, che Virchow enunciò con le parole: *omnis cellula e cellula*, principio che forma ancora il punto di partenza di molte delle nostre recenti dottrine.

Nelle sue ricerche sul connettivo e sui tessuti affini, il dotto tedesco riconobbe, che il corpo è formato da tanti territori cellulari, che possono divenire altrettanti focolai morbosi; così venne illustrato il pensiero anatomico del Morgagni intorno alla sede delle malattie. Questi territori cellulari alterati debbono essere l'oggetto precipuo di qualsiasi studio e considerazione sui processi morbosi elementari; ma siccome nella maggior parte delle malattie non si tratta di processi elementari, sibbene di fenomeni complessi, nei quali coesistono alterazioni di più territori cellulari, così importa esaminare progressivamente i gruppi di cellule interessati e, prima di ogni altra cosa, cercare il *dove* della malattia.

Un periodo veramente felice e ricco di grandi e utili frutti per la nuova scuola fu quello che passò tra il 1863 (data delle ricerche del Virchow sui tumori) e il 1870. Il v. Recklinghausen illustrò i corpuscoli del pus e del tessuto connettivo, e constatò la loro mobilità; Cohnheim vide la emigrazione dei leucociti dal sangue; e da questi e da altri elementi nacque la *dottrina degli essudati*, consentanea e coerente ai principii della patologia cellulare. Dopo il 1870, gli studi del Pasteur e del Koch, e la *dottrina del contagio vivo*, rapidamente sorta a disciplina propria, fecero porre in seconda linea la patologia cellulare. Si andavano sempre scoprendo nuovi bacteri, dei quali molti erano riconosciuti patogeni, capaci cioè di provocare le malattie: e le ricerche eziologiche sulle malattie infettive assorbirono l'attività di tutti i patologi. Si trovarono i prodotti di ricambio di molti microbî e si cercò di determinarne, con una certa approssimazione, la costituzione chimica. Praticate le prime vaccinazioni preventive contro alcune malattie, i biologi rivolsero tutti gli studi loro al fenomeno della immunità con un palese ritorno ad una nuova forma di patologia umorale.

Nello stesso tempo cominciarono gli studi fecondissimi della *chimica patologica*, e, sulla nozione, ormai sicuramente accertata, che i fenomeni chimici del ricambio, e anzi la vita di tutti i tessuti, hanno per base l'esistenza e l'attività di *fermenti endocellulari* e di *ormoni*, si cerca oggi di trovare le ragioni delle alterazioni dei processi biochimici dell'organismo (malattie del ricambio, malattie delle ghiandole a secrezione interna, malattie della nutrizione e dell'accrescimento) nell'intimo lavorìo specifico dei protoplasmi cellulari.

CAPITOLO II.

Nosologia generale.

Per *nosologia generale* intendiamo una trattazione dei dati generici riferentisi alle malattie: quali il modo di insorgere, i fenomeni speciali, che l'infermo presenta, il modo di distinguere e di classificare il morbo in esame, l'andamento di esso, le previsioni sull'esito e l'esito stesso.

Ci fermeremo ora brevemente intorno a questi vari argomenti, facendo precedere alcune cose sul concetto e sulla definizione della malattia.

1. *Concetto e definizione della malattia e del fenomeno morboso in genere.* — Il concetto comune e volgare delle parole *malattia* o *morbo*, non ha bisogno di spiegazioni. Tutti sanno che cosa queste parole significhino. Una definizione scientifica ed esatta non è cosa semplice, e su questo punto lunghe ed acute sono state le trattazioni dei medici, in ispecie quando prevaleva un indirizzo filosofico e speculativo anche nell'arte salutare. Dall'assurdo concetto ontologico della malattia, secondo cui questa era qualche cosa di esistente di per sè, che si sovrapponeva all'uomo sano e lo modificava e lo uccideva, si passò a poco a poco a discutere se la malattia fosse la differenza fra il prodotto e la capacità produttiva, o un disequilibrio di tensione, od un segno di decadenza del corpo umano, od uno stato organico inferiore, ecc.

Ma che c'importa di tali disquisizioni? A noi basta aggiungere al concetto popolare della parola *malattia* questo, che essa è un *insieme di fenomeni morbosi, i quali, per eguali cause, si riproducono in egual modo nei diversi individui, che di tali cause subiscono l'azione.* E con questo si afferma che *ogni malattia ha un tipo costante,* secondo il quale può esser denominata, classificata e descritta.

Resta ora a dare la definizione di *fenomeno morboso.* Con questa espressione intendiamo qualsiasi *deviazione del tipo normale* di un carattere di un organismo; e poichè i caratteri di un essere vivente sono o di struttura o di funzione, così potremo distinguere subito i fenomeni patologici in *strutturali* e *funzionali.* Per riguardo poi ai tipi normali, al cui confronto ci si deve ridurre, se vogliamo riconoscere i fenomeni morbosi, è necessario osservare quanto segue.

È ben vero che gli organismi viventi conservano la loro esistenza e la loro integrità nelle norme tipiche, che si ereditano via via nella catena delle generazioni, ma queste norme fisiologiche non sono fisse e costanti, sia per quel che riguarda la forma, sia per quello che riguarda la funzione degli organi e dei tessuti. Si può anzi dire, che variano da individuo a individuo nella stessa specie e variano pure secondo l'età, il sesso, la costituzione, ecc. Talchè si deve concludere, che è impossibile fissare un *tipo assoluto* per qualsiasi carattere morfologico o funzionale di un essere, ma piuttosto è necessario cercare di fissar i limiti, entro cui questo carattere può variare, senza che per queste oscillazioni si producano altri perturbamenti nell'organismo. Al di là di questi limiti si deve parlare di una *deviazione dalla norma*, di un *fenomeno patologico*.

Queste oscillazioni dei caratteri biologici dipendono poi in massima parte dall'ambiente, e siccome le condizioni di questo sono soggette a cangiamenti grandissimi, così sembrerebbe che con molta facilità i suddetti caratteri dovessero oltrepassare quei limiti, di cui ora abbiamo parlato: invece ciò non avviene e, mediante speciali meccanismi di difesa e di regolazione (di cui tratteremo nel capitolo seguente), tutti gli esseri tendono non solo a mantenere la loro integrità, ma anche a conservare i loro caratteri funzionali, nonostante le influenze modificatrici dell'ambiente.

2. *Estensione delle malattie. Malattie locali e generali.* — Una prima distinzione che si suol fare delle malattie, è quella di dividerle in *locali* e *generali*, a seconda che le alterazioni siano circoscritte ad un territorio del corpo, oppure si trovino diffuse *ab initio* nell'organismo stesso.

Così, ad esempio, sono *malattie locali* una ferita asettica d'una parte del corpo, la frattura di un osso, un tumore benigno, sviluppatosi in un organo qualsiasi, ecc.

Esempi di *malattie generali* ci sono forniti da certe infezioni, che si diffondono per tutto l'organismo, da malattie del ricambio, come sarebbero la polisarcia, il diabete, la cachessia, che sussegue alla estirpazione della tiroide, ecc.

In altre malattie la causa morbosa ha sede in una sola regione del corpo, ma le conseguenze del processo patologico, così localizzato, si fanno sentire per tutto l'organismo. Si parla allora di una *malattia locale che dà fenomeni generali*. Così, ad esempio, l'infezione tetanica rimane per solito localizzata nella regione, ove il bacillo del tetano ha trovato una porta d'ingresso, ma le tossine elaborate da questo bacterio si diffondono per tutto l'organismo e producono un grave avvelenamento.

3. *Vie di diffusione delle malattie.* — Le malattie locali possono facilmente generalizzarsi. Può darsi, per esempio, che certi bacteri della suppurazione, gli streptococchi, restino per qualche tempo limitati ad un punto della superficie del corpo, ma poi trovino modo di penetrare nel sangue e si diffondano con esso per tutti gli organi e in tutti i tessuti, producendo così una gravissima malattia generale.

La propagazione delle malattie può avvenire per *continuità*, per *contiguità*, per via *ematogena* o per via *linfogena*.

Si dice che una malattia si propaga per *continuità*, quando l'agente morboso si diffonde entro il tessuto di uno stesso organo, o quando da un organo passa ad un altro con esso intimamente collegato. In generale certi tessuti connettivali assai densi, come le aponevrosi, le ossa, ecc., sono barriere sufficienti ad arrestare questa diffusione del processo morboso, mentre gli spazi riempiti di connettivo lasso, i cordoni neuro-vascolari facilitano tale propagazione.

Si parla invece di diffusione per *contiguità*, quando un processo morboso passa da un organo ad un altro che gli sta vicino, ma col quale non ha alcun intimo collegamento. Così, per esempio, una infezione del lobo inferiore del polmone destro può propagarsi al diaframma, che con esso si trova in contatto, e dal diaframma può passare al fegato sottostante, sebbene tra questi varii organi non vi sia altra relazione, che il semplice contatto.

Ma la *circolazione sanguigna* e la *linfatica* sono le due vie di diffusione più facilmente e frequentemente seguite dalle cause morbose ed in ispecie dai parassiti.

Non è raro che microrganismi, localizzati in una parte del corpo, riescano a penetrare nelle vie sanguigne, ed allora son trascinati dal sangue in differenti tessuti. Altre volte essi si introducono nei vasi linfatici, e, seguendo le correnti della linfa, giungono nelle ghiandole linfatiche, dove talvolta si arrestano, mentre in casi più gravi sorpassano anche questi filtri naturali, arrivano nei grandi dotti linfatici e si possono finalmente versare nelle vene cave e mescolarsi col sangue.

In altri casi certi bacterî patogeni vegetano in un coagulo (trombo) formatosi nel cuore o in un grosso vaso, e causano il dissolvimento di esso: allora piccoli frammenti di questo coagulo, carichi di bacterî, vengono trascinati dalla corrente sanguigna, e si fermano nei vasi che hanno un calibro troppo piccolo rispetto al loro volume. Quivi i bacterî, trasportati con questo frammento, si sviluppano e si moltiplicano e producono nuovi focolai morbosi.

Non sempre è possibile stabilire l'origine di una malattia propagatasi per *via linfatica* o *sanguigna;* di precisare cioè ove era localiz-

zato il focolaio primitivo. In questo caso la malattia dicesi *criptogenetica*, e per lo più ciò avviene nel caso di infezioni bacteriche, di cui rimane ignota la via di penetrazione nell'organismo.

In alcuni casi speciali, alla propagazione di certi processi morbosi per via linfatica o sanguigna si dà il nome di *metastasi*, nome che dagli antichi era usato con grande larghezza e per moltissime malattie, mentre ora si serba quasi esclusivamente per i tumori maligni. Come avremo campo di esporre più minutamente a suo luogo, avviene talvolta, che da un tumore maligno si distacchino dei piccoli gruppi di cellule e questi seguano le correnti del sangue e della linfa, giungano in altri organi e quivi, seguitando a svilupparsi e a moltiplicarsi, diano origine ad un nuovo tumore. Così un tumore della mammella produce quasi sempre ripetizioni metastatiche nelle ghiandole linfatiche ascellari, un tumore della vagina o dell'utero dà noduli metastatici nelle ghiandole retroperitoneali, un cancro dello stomaco o del pancreas si riproduce assai spesso nel fegato e in altri organi addominali.

Finalmente, per chiudere questo argomento, dobbiamo ricordare, che sembra ormai accertato, che per certe malattie e in ispecie per la rabbia, i grossi *tronchi nervosi* siano le vie abituali di conduzione e di diffusione del virus.

4. *Sintomalogia.* — È la dottrina che si occupa dei fenomeni morbosi, che si manifestano nelle malattie spontanee dell'uomo e degli animali e che appunto vengono chiamati *sintomi.*

Lo studio di questi fenomeni morbosi, del loro succedersi e dei loro rapporti, permette al medico di riconoscere l'indole, e talvolta indirettamente la causa delle affezioni, anche senza che gli sia possibile di avere sotto gli occhi le alterazioni anatomiche, che siano avvenute nei tessuti e negli organi.

In tempi da noi non molto remoti alcuni di questi sintomi, quali la febbre, il dimagramento, l'idropisia, l'itterizia, i crampi e molti altri, venivano considerati quali vere malattie.

Si ascriveva grande importanza anche ai *sintomi patognomonici;* cioè a sintomi così caratteristici per certe malattie, da permettere senz'altro l'immediato riconoscimento di queste; ma noi sappiamo adesso che da un solo sintomo non è mai lecito concludere sull'esistenza di un determinato stato morboso, mentre piuttosto hanno o possono avere un certo valore i sintomi patognomonici negativi, quelli cioè che costantemente mancano in determinate malattie.

La medicina, che noi possiamo ormai dire antica, si preoccupava assai della nomenclatura e della classificazione dei sintomi e distin-

gueva tra questi i sintomi diretti e gli indiretti, i funzionali, gli statici, i persistenti, gli intercorrenti, ed i termici. Tale distinzione è oggi abbandonata; utile invece è l'altra tutt'ora in vigore, di sintomi *soggettivi* ed *oggettivi*. I primi vengono avvertiti dal malato in modo diverso. Essi sono, per es., il dolore e l'insensibilità, l'ansia, la nausea, la vertigine, ecc.

Il medico deve conoscere l'esistenza di questi fenomeni morbosi dalla voce dell'ammalato; talvolta ciò è impossibile perchè l'ammalato è incosciente, o non può esprimersi, od è un bambino privo ancora della parola.

I sintomi oggettivi sono rilevati direttamente dal medico, mediante l'esame accurato dell'infermo (*esame obbiettivo*) e secondo semplici metodi clinici, quali l'ispezione, la palpazione, la percussione, l'ascoltazione, o impiegando metodi più delicati, fisici o chimici.

5. *Diagnosi.* — Dallo studio dei fenomeni morbosi il medico trae gli elementi necessari per stabilire la *diagnosi delle malattie. Fare la diagnosi* consiste nel riferire il complesso dei sintomi, che ci presenta un ammalato, ad un tipo di malattia già determinato e descritto e di cui si conoscono le cause, le probabilità dell'esito ed i mezzi di cura. Da ciò appunto l' importanza di una diagnosi pronta ed esatta. La clinica medica ci insegna per quali vie si possa giungere a questa meta.

I clinici più famosi dell'epoca classica della medicina riuscivano con arte squisita a fare diagnosi precise, anche di casi difficilissimi, mercè i più semplici metodi. Oggi si ricorre a sussidi, che facilitano grandemente l'opera del medico, tra questi ricorderemo principalmente la *radioscopia* e la *radiografia*, che permettono di spingere lo sguardo nelle parti interne del corpo e di constatare direttamente lo stato dello scheletro e di molti organi, quale il cuore, i polmoni, lo stomaco, l'intestino: e ricorderemo ancora le cosidette *reazioni biologiche diagnostiche*, di cui parleremo a lungo nei capitoli sull'immunità.

Per fare la diagnosi è indispensabile raccogliere anche l'*anamnesi* dell'ammalato; cioè ricostruire la storia della malattia, quando e come essa cominciò, quali furono le probabili cause che agirono, come si svolsero i primi sintomi. È necessario anche sentire se l'ammalato subì altre malattie e quali, sentire come si svolse la sua vita anteriore e riandare anche alla storia dei suoi antenati e collaterali (*anamnesi remota*) poichè i dati ereditari hanno, come vedremo, una grande importanza.

6. *Durata e decorso delle malattie.* — La durata può essere varia, ed a seconda di essa si distinguono le malattie in *acute* e *croniche*.

Fra queste due classi, non si possono stabilire nemmeno dei limiti approssimativi. L'antica medicina poneva un termine di quattro giorni per la malattia *acutissima*, di sette per la *peracuta*, di ventotto per l'*acuta*, di quaranta per la *subacuta;* al di là di questa durata la malattia si diceva *cronica.*

La durata e il decorso di una malattia dipendono da fattori esterni e interni. Si hanno malattie, le quali si sviluppano con una sorprendente rapidità, anche in poche ore; altre invece hanno un decorso più lento, *regolare* od *irregolare.* Fra le malattie a tipo regolare vanno ricordate quelle *cicliche*, le quali presentano periodi circoscritti con caratteri ben determinati; mentre altre conservano un tipo regolare soltanto nel primo periodo del processo morboso. Fra le affezioni irregolari si pongono quelle *atipiche.*

Le varie *fasi*, che la patologia usa distinguere nelle malattie acute febbrili, saranno ricordate nello studio della febbre.

Per *recidiva* intendiamo il ricomparire dei fenomeni morbosi di una malattia, quando questa sembrava ormai cessata e pareva iniziata la convalescenza. La recidiva va distinta dalle *complicazioni morbose*, che sorgono durante il decorso del male, o a convalescenza inoltrata.

7. *Prognosi. Fare la prognosi* di una malattia significa prevedere l'esito di essa, e anche prevedere l'epoca in cui l'esito avrà luogo. La prognosi dipende essenzialmente dalla diagnosi, perchè una previsione non può farsi, se non traendo partito dall'esperienza del passato, riferendosi cioè a quanto fu visto e descritto per le malattie dello stesso tipo. Naturalmente il medico deve tener conto delle condizioni particolari, in cui ciascun individuo si trova.

Gli antichi medici dicevano, che la prognosi si deve fare in due modi: *ad vitam*, e cioè se l'individuo sopravviverà o morrà, *e ad functionem* e cioè se l'individuo, sopravvivendo, ritornerà perfettamente sano o con una o più funzioni permanentemente alterate.

8. *Esito delle malattie.* — Può essere di tre specie: o si ha la *guarigione completa*, che consiste nel ritorno alle condizioni fisiologiche dell'organismo; oppure la *guarigione è incompleta*, quando la malattia lascia una invalidità temporanea o permanente, o rende l'organismo esageratamente sensibile a molte cause morbose, che determinano poi alla lor volta altre malattie secondarie, o si ha uno *stato morboso cronico;* infine il terzo esito di una malattia è la *morte.* L'esito dipende da due gruppi di fattori molto complessi: dalla gravità e dalla durata di tutte le manifestazioni morbose, e dall'energia di resistenza di cui dispone l'organismo colpito.

La *guarigione* è preceduta dalla *convalescenza*, la cui durata in termini generali non si può precisare, nemmeno approssimativamente, poichè anche quando essa decorra piana, senza incidenti, è tuttavia legata a fattori interni ed esterni di varia natura: quali la durata della malattia, la forza di reazione e le condizioni di nutrizione dei tessuti del malato, la possibilità di una razionale assistenza, ecc.

Nella convalescenza, specialmente dopo malattie infettive acute, riappare l'appetito, le funzioni elementari della digestione si compiono più facilmente, l'attività cardiaca è diminuita, e di solito si esalta al minimo aumento di lavoro; il sangue è povero di emoglobina; la respirazione diventa per lievi cause affannosa; la temperatura presenta spesso leggeri rialzi. I tessuti cornei muoiono e lentamente si riproducono; il tessuto adiposo è scarso; i muscoli si stancano facilmente; il sensorio non è sempre libero; tutte le manifestazioni vitali si presentano con scarsa energia.

I fattori da cui dipende la guarigione spontanea o naturale delle malattie, e che coadiuvano efficacemente i sussidi o gli espedienti terapeutici (quando in realtà si debba alla cura medica la guarigione) sono numerosi e svariati e spesso consistono in sostanze specifiche elaborate dalle cellule: ma di ciò vedremo più estesamente, trattando delle malattie infettive. In altri casi essi consistono nella formazione di tessuti speciali, che servono ad eliminare o a incapsulare certi elementi dannosi, in altri casi infine si tratta di atti meccanici (tosse, starnuti, vomito), che valgono ad allontanare l'agente morboso.

Se, durante il processo morboso, avvenne la distruzione di elementi cellulari, la reintegrazione della funzione non ha luogo, se non dopo che questi elementi si sono riprodotti mercè la rigenerazione.

Sulla *rigenerazione* dei tessuti terremo parola più avanti; ma è utile fin da ora rammentare, che essa ha capitale importanza nella guarigione e nella *restitutio ad integrum*. La rigenerazione avviene per effetto di stimoli interni, forse nutritivi, che si riflettono direttamente sugli elementi cellulari preesistenti, ancora intatti.

Non sempre però nella guarigione naturale si hanno fatti di rigenerazione: spesso resta la lesione anatomica, ma il disturbo funzionale, per quanto grave, e benchè ancora perduri la causa determinante, cessa e in virtù delle capacità regolatrici e della forza di adattamento e di compensazione, proprie ad ogni organismo vivente, si ripristina la funzione, secondo le norme fisiologiche. In questo caso una tale guarigione non è spesso definitiva, ma va considerata come una tregua della malattia.

È un fatto ormai validamente accertato dall'esperienza, che l'orga-

nismo può superare gravissimi disturbi funzionali, dando ai singoli organi e tessuti una norma nuova, e adattando la struttura dei suoi organi o di parti del corpo alle nuove condizioni cagionate dalla malattia.

Si ristabilisce così un certo equilibrio funzionale, che però ha il carattere di una grande instabilità: e, allorchè questo equilibrio si rompe, insorgono nuovamente i fenomeni morbosi e si ha una ricaduta nel male. Ma di ciò vedremo meglio nel seguente capitolo e quando tratteremo dei vizi di cuore.

La *guarigione è incompleta* quando, dopo il periodo acuto di una malattia, proseguono disturbi funzionali temporanei e permanenti, come avviene frequentemente per l'apparato muscolare e nervoso; oppure se l'organismo o alcuni tessuti acquistano una grande sensibilità per alcuni agenti morbigeni, specialmente per i microrganismi patogeni; in conseguenza di ciò si sviluppano talvolta *malattie secondarie.*

Così vediamo talvolta, subito dopo il morbillo, svilupparsi la tubercolosi; dopo la glicosuria di lunga durata insorgere processi morbosi da stafilococchi, e di tali esempi si potrebbe fare facilmente una lunga enumerazione.

Lo *stato morboso cronico* ha sovente una durata di molti anni, con periodi di riacutizzazione, e non è caratteristico per un gruppo di malattie, ma è comune a quelle d'infezione, come ad altre. Lo stato cronico viene mantenuto dalla costante permanenza nell'organismo della causa morbigena.

Dal terzo esito, cioè della morte, crediamo opportuno trattare separatamente nel capitolo IV.

CAPITOLO III.

Meccanismi di difesa e di regolazione dell'organismo. Adattamenti e compensazioni negli stati morbosi.

1. *Meccanismi di difesa e di regolazione dell'organismo.* — Abbiamo già accennato, che i caratteri biologici di qualsiasi essere vivente non restano rigidamente ad un tipo costante, ma piuttosto oscillano entro limiti che si dicono normali, fino a che l'organismo è sano. Tali oscillazioni dipendono in massima parte dall'ambiente, e, siccome le condizioni di questo sono soggette a cangiamenti grandissimi, così sem-

brerebbe, che con molta facilità i suddetti caratteri dovessero oltrepassare i limiti normali: invece ciò non avviene e, mediante speciali meccanismi di difesa e di regolazione, tutti gli esseri tendono non solo a mantenere la loro integrità, ma anche a conservare perfetti i loro caratteri funzionali, nonostante le influenze modificatrici dell'ambiente.

In questi meccanismi di difesa e di regolazione hanno talvolta parte la coscienza e la volontà; altri invece sono puramente automatici. Così vediamo gli animali difender sè stessi, in mille modi, da tutte quelle azioni del mondo esterno, che potrebbero portar loro nocumento: scegliere il cibo e le bevande, ripararsi dalle intemperie, ecc. Se, per es., si abbassa molto la temperatura dell'ambiente, gli animali sentono la necessità di diminuire la perdita per irradiazione del calore del loro corpo, e allora arruffano il pelo o le penne, si raggomitolano, si rannicchiano o si aggruppano fra loro: l'uomo si ripara dal freddo, di cui lo avvertono le terminazioni sensitive cutanee, indossando abiti più pesanti. Se per perdite abbondanti di acqua diminuisce il quantitativo di questa nel corpo, compare quella speciale sensazione che chiamiamo sete, e l'uomo e gli animali cercano l'acqua avidamente, finchè il plasma sanguigno sia tornato alla sua concentrazione normale.

I *meccanismi automatici di regolazione* sono anche più delicati e più pronti. Se, per esempio, la temperatura dell'ambiente si innalza di molto, allora dalle terminazioni nervose cutanee partono stimoli, i quali mettono in azione i centri nervosi, che, per mezzo di fibre centrifughe, regolano la circolazione cutanea e l'attività delle ghiandole sudoripare. I vasi della pelle si dilatano e così il sangue circola in maggior quantità alla superficie del corpo; questa intanto si raffredda perchè si bagna di sudore e il sudore evapora, e così anche il sangue perde un po' del suo calore. Se il raffreddamento si fa troppo intenso, allora dalla periferia partono nuovi stimoli, che, per via riflessa, producono una vasocostrizione cutanea e la sospensione del sudore, e quindi cessano le condizioni di una grande dispersione di calore e la temperatura del corpo ritorna rapidamente alla norma. Facciamo ancora un esempio: se un individuo si sottopone a sforzi muscolari violenti, carica anche il suo sangue di una quantità straordinaria di CO_2; ma la sovrabbondanza di questo gas stimola i centri respiratori, la ventilazione polmonare aumenta e rapidamente l'eccesso di CO_2 viene così eliminato.

Altri mezzi di difesa sono insiti nelle cellule stesse e, studiando le malattie infettive, vedremo parecchi esempi di questo fatto.

Ricordiamo qui le cellule ameboidi, i leucociti, che, emigrando dai vasi sanguigni, possono incorporare sostanze solide e riescono ad allontanare dai tessuti corpi estranei, talvolta dannosi: in analogo modo i leucociti giovano alla eliminazione di prodotti escretivi del ricambio e di detriti di cellule vecchie, morte e metamorfosate, e specialmente dei corpuscoli rossi, che si decompongono nell'organismo. Infine in molti casi incorporano, vivi o morti, i parassiti che abbiano invaso i tessuti.

Altri esempi di mezzi di difesa sono quelli che valgono a distruggere le sostanze tossiche formatesi o introdottesi nell'organismo, o a renderle innocue, combinandole con altre sostanze (coniugazione delle sostanze aromatiche con l'acido solforico o con l'acido glucoronico). Il luogo ove avvengono queste trasformazioni è il fegato. Studieremo in seguito anche un altro mezzo importantissimo di neutralizzazione di certi veleni per opera delle antitossine.

2. *Adattamenti e compensazioni.* — Le proprietà di adattamento dell'organismo animale alle variazioni dell'ambiente sono state, fino dall'epoca di Darwin, oggetto di molti studi e ricerche. Tra i risultati di questi studi ricordiamo, come esempio, i seguenti.

Le amebe di acqua dolce possono adattarsi a vivere anche nell'acqua salata; e così alcuni animali marini si adattano a vivere in liquidi di ben differente concentrazione salina, purchè le nuove condizioni di vita subentrino alle vecchie lentamente e successivamente. I plasmodi dell'*Aethalium* vegetano persino in una soluzione di zucchero d'uva al 2 per cento, se prima siano stati abituati a soluzioni progressivamente crescenti in concentrazione; muoiono invece, se li portiamo direttamente dall'acqua in un liquido zuccherino assai concentrato, oppure se li immergiamo direttamente nell'acqua pura, togliendoli dalle soluzioni concentrate, che erano divenute il loro nuovo ambiente (O. Hertwig).

Altri esempi di questo genere ci offrono i bacteri ed i protozoi patogeni, ma di questi parleremo diffusamente più tardi.

Negli organismi pluricellulari le *capacità di adattamento* sono molto più complesse, talchè la vita dello stesso animale è possibile in condizioni di temperatura, di umidità, di pressione barometrica, di luce, di nutrimento assai differenti tra loro, ma tuttavia, come ben si comprende, è necessario che queste condizioni non varino oltre i limiti, entro i quali la vita è possibile.

Se tali variazioni dei fenomeni fisici dell'ambiente divengono tanto considerevoli e permanenti da sopraffare i mezzi di difesa, che l'organismo tenta di porre in opera, e da impedire che possa stabilirsi

un adattamento, allora fatti morbosi incominciano, l'animale deperisce, la sua progenie diventa sempre più debole e degenerata e si può giungere fino alla estinzione della specie.

Per essere sani e vigorosi bisogna dunque possedere una grande capacità di adattamento alle mutabili condizioni esteriori.

Ma oltre questi adattamenti alle mutate condizioni esteriori, che chiameremo *fisiologici*, altri ve ne sono, i quali hanno espressamente carattere *patologico* ed essi servono a *compensare* certe variazioni nelle condizioni *interne* degli esseri, variazioni, prodottesi per malattia e che impedirebbero lo svolgersi normale di alcune funzioni.

In fondo anche questi adattamenti sono una conseguenza del principio biologico della conservazione della vita, poichè anche negli individui ammalati la *vita tende a conservarsi,* e le varie funzioni, nonostante le alterazioni materiali sopravvenute, tendono a mantenere il loro tipo fisiologico.

E così è possibile, che in un individuo seriamente malato, di cui anche gli organi più importanti siano alterati, non appaia alcun fenomeno morboso, e tutte le manifestazioni biologiche si compiano per molto tempo, quasi come in condizioni normali.

Dalla osservazione di questi fatti, che sono piuttosto frequenti, e da esperimenti opportunamente eseguiti a tale proposito, si è a poco a poco svolta la *dottrina degli adattamenti e delle compensazioni negli stati morbosi,* in ispecie per opera di Nothnagel, di Cohnheim, di Lichtheim e di altri illustri patologi.

Vediamo ora qualche esempio di queste compensazioni.

Supponiamo che aumentino improvvisamente gli ostacoli alla circolazione arteriosa, come avviene, per esempio, quando si produce una vasocostrizione assai diffusa, o quando contemporaneamente si contraggono molti gruppi muscolari; allora entrano in giuoco i meccanismi di regolazione, che subordinano la forza del cuore alle difficoltà circolatorie, l'impulso cardiaco si fa più energico e il sangue scorre nelle arterie secondo la norma. Se l'ostacolo circolatorio diventa però permanente, come sarebbe per un restringimento definitivo dell'orifizio aortico, allora il cuore deve sempre contrarsi con energia maggiore di quella, che spiegherebbe in condizioni normali; il risultato è pure quello di ricondurre la funzione circolatoria alla norma, ma perchè esso non sia transitorio è necessario, che il cuore acquisti qualità morfologiche tali, che gli permettano in modo permanente un lavoro superiore al normale. Infatti in tal caso la musculatura del cuore a poco a poco si ingrossa, si ipertrofizza, poichè l'ipertrofia è appunto la condizione necessaria, perchè si verifichi il compenso della avvenuta lesione cardiaca.

Se per esempio, si produce uno strozzamento in un punto qualsiasi dell'intestino, è necessario, affinchè la corrente delle materie intestinali prosegua corrispondentemente alle necessità fisiologiche dell'assorbimento, che la tonaca muscolare, al disopra del restringimento si contragga più validamente e questo maggior lavoro si rende in realtà possibile, perchè in breve la muscolatura liscia di quel tratto di intestino si ipertrofizza e può così compensare la deformazione avvenuta.

Se estirpiamo un rene ad un animale, il rene rimasto deve eseguire il lavoro, che ambedue questi organi compivano assieme, per liberare l'organismo di tutti i prodotti del ricambio circolanti col sangue. A questo maggior lavoro può il rene rimasto sopperire, in quanto che ben presto si stabilisce in esso una considerevole ipertrofia compensatoria.

Molti altri esempi si potrebbero ancora citare, per illustrar meglio queste meravigliose proprietà di adattamento, che tutti gli organismi posseggono, e che si manifestano con l'*ipertrofia compensatoria*, ma basti per adesso quanto abbiamo esposto e riassumiamo invece le considerazioni teoriche, che, in ispecie dal Nothnagel, furono formulate per spiegare questi fenomeni.

Sembra ormai provato che la nutrizione di un tessuto sia legata al lavoro che questo tessuto è obbligato ad eseguire, in modo che tra assimilazione e funzionalità delle sue cellule sussiste un rapporto diretto. Perciò le cellule, costrette ad un maggior lavoro, vanno incontro ad una assimilazione maggiore, ad un accrescimento esagerato, e cioè alla ipertrofia. Ora, quando in un organismo si produce una lesione patologica e, in conseguenza di essa, si ha uno squilibrio in qualche funzione, aumentando di intensità certi stimoli, entrano in giuoco meccanismi di regolazione, la funzionalità di quegli organi, che anche normalmente rispondono a tali stimoli, si esalta e le cellule, così più intensamente funzionanti, si nutriscono meglio e si ingrossano.

Tornando all'esperimento dell'estirpazione di un rene, che abbiamo sopra ricordato, possiamo così illustrarlo.

Gli stimoli fisiologici del lavoro renale sono rappresentati dai prodotti del ricambio, che circolano nel sangue: se estirpiamo un rene, si accumulano dapprima questi prodotti nel sangue, essi agiscono maggiormente sul rene rimasto, e lo stimolano ad una funzione più intensa, che è la causa della sua ipertrofia.

Una prova della giustezza di queste considerazioni si ha nel fatto, che, se ad un animale si estirpa un organo, e l'organo corrispondente rimasto può sopperire alla funzione, in modo che l'organismo nulla

risenta della mancanza avvenuta, allora l'ipertrofia compensatoria non ha luogo. Così, se si estirpa una ghiandola salivare, le altre ghiandole non si ipertrofizzano, perchè bastano, anche come esse sono, alla produzione della saliva, necessaria per la digestione (E. Bizzozero).

Un altro modo di compenso, allorchè per cause patologiche cessa o diminuisce la funzionalità di un organo, è la *vicariazione*, la quale consiste in questo, che un organo assume in tutto o in parte la funzione di un altro. Così in molti casi di lesioni renali assai gravi, si è vista aumentare assai la sudorazione, in modo che, per la pelle, vengono eliminate molte di quelle sostanze tossiche del ricambio, che i reni non erano più capaci di separare dal sangue. Così pure, estirpata la milza, si incarica il midollo osseo di una gran parte della funzione emopoietica; tagliato uno dei vaghi, quello che rimane basta per regolare la funzione del cuore. Se la mucosa dello stomaco si fa, per qualsiasi ragione, atrofica, l'intestino supplisce questo organo nella digestione delle sostanze proteiche. Altre vicariazioni, assai importanti, sono state riscontrate e studiate nei centri nervosi, ma ora non possiamo più oltre dilungarci su questo argomento.

In tutti gli stati di compenso, sebbene per essi l'ammalato si mantenga in condizioni apparentemente normali, l'equilibrio è assai instabile e basta che aumentino le difficoltà di certe funzioni, perchè esso si rompa e compaia il cosidetto *scompenso.* L'ipertrofia del cuore, ad esempio, vale a mantenere la funzione circolatoria entro il tipo normale non ostante certe lesioni cardiache, ma se gli ostacoli periferici della circolazione aumentano, può giungere un momento, in cui il cuore non è più capace di vincerli e la circolazione rimane profondamente e spesso irremissibilmente turbata.

Inoltre si deve notare, che talvolta l'adattamento non si stabilisce e che in molte malattie l'intensità del processo patologico o le cattive condizioni generali dell'infermo fanno sì, che le lesioni anatomiche prodotte, non possano venire in alcun modo compensate.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

I lavori più importanti sull'argomento sono sempre quelli di NOTHNAGEL, *Ueber Anpassungen und Ausgleichungen bei pathol. Zustände*, Zeitschr. f. klin. Med., vol. X, F. III, vol. XI, F. I e III, e vol. XX, F. II e III. — Atti del Congresso medico internazionale di Roma, 1893.

E. BIZZOZERO, Arch. per le Sc. Med., 1903, vol. XXVII.

In queste pubblicazioni trovasi riassunta tutta la precedente bibliografia.

Vedansi poi, nella presente opera, i capitoli sulla patologia generale del cuore, dei reni, ecc., quelli sulle ipertrofie, sulle secrezioni interne, ecc.

CAPITOLO IV.

La dottrina della morte. Tanatologia.

1. *Concetto della morte nella biologia generale.* — Il concetto di *morte* è per tutti gli organismi così netto e definitivo, che non sembra possano su di esso sorgere discussioni. Noi diciamo che *un individuo è morto*, quando sono *irreparabilmente* scomparse le sue funzioni di relazione, la sensibilità e la motilità, quando l'individuo non risponde più ad alcuno stimolo. E poichè tali funzioni dipendono dall'attività delle cellule dei centri nervosi, e queste cellule hanno un continuo bisogno di ossigeno, in modo che, anche se per pochi istanti manca loro l'ossigeno, la loro funzionalità è perduta, possiamo dire, che la morte dell'individuo coincide con la cessazione dell'attività circolatoria e respiratoria.

Quindi, tanto nel linguaggio comune, quanto nel linguaggio fisiologico, possiamo dire che la morte dell'individuo coincide con l'ultimo atto respiratorio, con l'ultimo battito del cuore.

Morto l'individuo, non per questo sono morte le cellule che lo compongono, esse anzi restano in vita per molto tempo, fino a che le nuove condizioni, che si stabiliscono nel cadavere, non cagionano alterazioni di tutti i protoplasmi. In fondo è sempre la solita ragione che è causa della morte di tutti i tessuti, che costituiscono un animale superiore, cioè la mancanza della irrigazione sanguigna, la mancanza di ossigeno e di nutrimento; ma le varie specie di cellule resistono in modo diverso alle nuove sfavorevoli condizioni del cadavere, il quale per dir così, *prosegue a morire a poco a poco,* e ciò in modo differente a seconda della temperatura, dell'umidità, della possibilità di un contatto diretto con l'ossigeno dell'aria.

I tessuti dei vertebrati inferiori sono in questo riguardo assai più resistenti e vitali. Un muscolo di rana può seguitare a contrarsi, se stimolato, anche dopo 48 ore da che la rana era morta. Il cuore della tartaruga, irrigato con una conveniente soluzione salina, può seguitare a pulsare anche per otto giorni, dopochè fu estirpato dall'animale ucciso.

Se ci fermiamo a considerare i vertebrati superiori e l'uomo, vediamo che la morte dei loro tessuti avviene in tempi assai diversi, a partire dal momento della sospensione della circolazione sanguigna. Abbiamo ora detto che le cellule nervose sono le prime a morire,

dopo pochi minuti muoiono certi epiteli ghiandolari, per es., quelli dei reni, poi dopo mezz'ora circa muoiono i muscoli volontari (e la morte appare in essi con la rigidità cadaverica). Il cuore invece può tornare a battere, anche se tolto da un cadavere di qualche ora, purchè sia riscaldato ed irrigato con un liquido conveniente. Gli epiteli vibratili, i leucociti, gli spermatozoi seguitano a mostrare per molto tempo i loro movimenti. Certi muscoli lisci sono fra i più resistenti e, per es., si è visto, che il muscolo retrattore del pene di cani e di cavalli era ancora contrattile, mentre erano cominciati fenomeni di putrefazione nell'intero cadavere.

La mancanza della irrigazione sanguigna produce dapprima una semplice sospensione delle attività specifiche dei protoplasmi cellulari, di quelle attività che sono cioè collegate col metabolismo degli elementi dei tessuti; ma essi restano ancora intatti, nè in un primo tempo vi si possono riscontrare alterazioni strutturali. Più tardi poi cominciano queste alterazioni, che si chiamano *processi istolitici* o *cadaverici*, per opera dei *fermenti autolitici*, che si trovano in tutte le cellule e che scindono le molecole proteiche dei protoplasmi. Ancora più tardi i fenomeni di disgregazione dei tessuti sono grandemente accelerati dai bacteri saprogeni, che in breve invadono tutto il cadavere, quando le condizioni della temperatura siano per loro favorevoli. Così il cadavere si disfà e le sostanze elementari, che lo componevano, rientrano nella grande circolazione del mondo organico.

Poichè la vita è un continuo rinnovellarsi, la morte degli individui appare chiaramente come una necessità ineluttabile; tuttavia alcuni moderni biologi hanno posto la questione, se vi siano organismi che sfuggano alla morte, e il Weissmann afferma, che gli esseri unicellulari sono in un certo senso *immortali*. Egli dice: « Se un infusorio non viene a morire per insulti esterni, quando esso sia arrivato ad una determinata grandezza, si divide in due metà, delle quali ciascuna si sviluppa e si divide a sua volta, pure in due parti, e così di seguito all'infinito, senza che vi sia mai un cadavere ».

In questo modo il Weissmann viene ad ammettere che, per una parte almeno della sostanza vivente, la morte non abbia la sua origine in cause interne, legate alla natura del protoplasma.

La continuità della vita è, secondo il Weissmann, propria degli esseri interamente costituiti da cellule germinative, da cellule che, giunte al limite della loro capacità evolutiva, non deperiscono nè si distruggono, ma si scindono in nuovi elementi, freschi di nuova vita. Invece le cellule somatiche, incapaci di riprodursi indefinitamente, giungono ad un momento in cui si esauriscono e muoiono, e questa

è infatti la sorte degli esseri, che sono principalmente costituiti di cellule somatiche.

Contro questo modo di vedere del Weissmann sorsero da più parti serie e valide obiezioni. Si obiettò che, quando un organismo unicellulare si divide in due, il primo non esiste più, non vi è un cadavere, ma è tuttavia scomparsa una esistenza individuale.

Inoltre, come ragionevolmente osservano il Maupas e l'Hertwig questa affermazione weissmanniana d'immortalità degli esseri inferiori è ingiustificata, e discorda troppo con queste due parole *vita* e *morte*, le quali hanno acquistato un'espressione sì chiara nell'intimo della nostra coscienza. Più giusto è, invece, parlare soltanto di *continuità nella discendenza degli esseri*, volendo con ciò significare, che, di ogni essere, qualche parte si perpetua nei figli, e nei figli dei figli, sino alle più lontane generazioni.

2. *I fenomeni della morte nell'uomo.* — La morte può in pochi istanti colpire l'uomo sano, nel pieno possesso di tutte le sue facoltà, o un ammalato che tuttavia non abbia dato indizio di un pericolo di vita — e questa si chiama *morte improvvisa* — o può esser preceduta da un periodo di continua e progressiva diminuzione delle funzioni fondamentali della vita: *morte preceduta dall'agonia.*

La morte improvvisa può essere *provocata* o *spontanea.* È provocata da traumi gravi che colpiscano il sistema nervoso centrale, gli organi del respiro o del cuore, da azioni che per via riflessa producano *shock* (vedi il cap. II della parte II) (dolori intensissimi e improvvisi, rottura di visceri, ecc.), da mezzi che meccanicamente ostacolino la respirazione o la circolazione cerebrale (annegamento, strangolazione, embolie grassose o gassose), da veleni che in modo rapidissimo agiscano sul sistema nervoso, sul sangue, sul cuore e infine da azioni elettriche intense (fulminazioni).

La morte improvvisa spontanea può pure aver luogo per alterazioni, che istantaneamente si producano nel sistema nervoso centrale (apoplessia cerebrale), nel cuore (rottura del cuore, rottura di un aneurisma, embolia delle coronarie, ecc.).

In questi casi le ragioni della morte improvvisa sono ben palesi, invece non sappiamo quale sia precisamente la causa immediata delle morti non rare per violenti eccitazioni psichiche o in certi casi di versamenti sierosi nei ventricoli cerebrali, nell'enfisema dei margini polmonari, nelle anemie e nelle iperemie del cervello, in certe malattie croniche, che alle volte durano da parecchi anni (tubercolosi cronica, bronchite cronica dei vecchi, tumori, ecc.).

Fra i casi più oscuri della morte improvvisa sono quelli della così

detta *morte da timo*. Si è cioè assodato che, in persone morte all'improvviso, in seguito a lievi cause banali (bagno, fatica, eccitazioni psichiche, cloroformizzazione, ecc.), la necroscopia non ha rivelato alterazioni di sorta, ma solo una persistenza del timo con dimensioni superiori a quelle che sarebbero fisiologiche all'età del soggetto. I rapporti tra questa anomalia costituzionale e la morte improvvisa sono stati molto discussi e interpretati con ipotesi, che qui sarebbe fuor di luogo ricordare.

Nel maggior numero dei casi poi la morte è, come si è detto, preceduta dall'*agonia*, che può durare da qualche ora a qualche giorno. I fenomeni principali dell'agonia sono i seguenti:

L'agonizzante è spesso indifferente a quello che avviene intorno a lui, altre volte vi prende parte, e gli ritorna la scomparsa coscienza. I muscoli non obbediscono più alla volontà; vi è tremore, non esiste più alcuna espressione di forza muscolare.

I tratti mimici sono trasformati: le mascelle inferiori stanno cadenti, la bocca è aperta, le palpebre superiori pendenti, il bulbo oculare sporgente, il naso affilato e freddo. Il volto è cianotico, con fondo giallo e compare la *facies hippocratica*.

La muscolatura degli organi respiratori è indebolita, il respiro si fa irregolare, si compie con fatica, è accompagnato da singhiozzi e da profondi sospiri. I bronchi non di rado si riempiono di muco, che non può essere eliminato in causa della debolezza dei movimenti respiratori: allora sopraggiunge il rantolo mortale.

In queste condizione l'esofago si paralizza, gli alimenti cadono con rumore nello stomaco. L'orina e le feci escono dal corpo per insufficienza di contrazione degli sfinteri.

Le contrazioni del cuore diminuiscono sempre più, il polso si fa piccolo, talvolta frequente, ma appena percettibile. La temperatura del corpo in generale si abbassa, ma in certe malattie nervose e infettive può invece aumentare, e tale aumento progredisce anche dopo la morte.

L'organo visivo conserva in genere, fino all'ultimo, la sua funzionalità e il riflesso congiuntivale è l'ultimo a sparire.

I fenomeni dell'agonia si spiegano principalmente con una depressione della funzionalità dei centri nervosi, dipendente sia da intossicazione (per veleni bacterici, per veleni autogeni, per formazione di acidi in eccesso nel sangue) sia da un insufficiente ricambio respiratorio.

3. *La morte apparente e la riviviscenza.* — Abbiamo definito la morte dell'individuo come la scomparsa assoluta della funzionalità

dei centri nervosi, a cui si deve la vita di relazione. In certi casi questa funzionalità può essere così abbassata da sembrare scomparsa, ma, non essendosi ancora prodotte alterazioni irreparabili nelle cellule nervose, può la funzione di esse rialzarsi fino al grado normale. Si usa allora l'espressione di *morte apparente*, espressione che però è al tutto impropria, giacchè non si può parlare di morte mentre la vita, sebben ridotta a minimi termini, ancora sussiste. È più giusto invece indicare questo stato col nome di *vita latente* (Claude Bernard).

Molti animàli inferiori (i rotiferi, i tardigradi, le anguillule, gli infusori, le amebe) presentano il fenomeno della vita latente, quando sono disseccati; e così anche certi vertebrati delle classi più basse (alcuni pesci ed anfibi) quando l'acqua, in cui si trovano, venga a congelarsi.

Per gli uomini pure sono stati registrati casi, relativamente non rari, di morte apparente. Esistono certamente persone (fakiri) che, per l'impero della volontà, possono ridurre al minimo tutte le loro manifestazioni vitali, tanto da sembrare cadaveri.

Un'attenta osservazione di questo stato permette però di scoprire di quando in quando un atto di respirazione, o una debole pulsazione del cuore, qualche contrazione dei muscoli della faccia, dei muscoli oculari e delle labbra. Il più delle volte la coscienza manca; l'udito è però conservato. Queste condizioni di vita possono durare alcune ore o anche alcuni giorni.

Inoltre la morte apparente si può presentare nelle persone cadute in deliquio per eccessiva stanchezza muscolare, nell'isterismo, nell'epilessia, nell'eclampsia, nella catalessi, nella forma asfittica del colera ed in altre malattie infettive, nelle convulsioni dei bambini ed infine nelle donne, dopo parti molto laboriosi. Si può osservare in seguito a forti perdite di sangue in persone deboli, in seguito a commozione cerebrale, a spavento per forte detonazione, ad avvelenamenti con gas irrespirabili, in seguito ad annegamento, a strangolamento, ad impiccamento; per scuotimento forte del corpo, per caldo eccessivo, per l'influsso del fulmine e di più per l'azione dell'oppio, del cloroformio e di molte altre sostanze velenose. L'asfissia dei neonati è del pari una forma di morte apparente.

Il ritorno dallo stato di vita latente, allo stato di vita ordinaria, si chiama, pure con termine improprio, *riviviscenza*. Rivivono gli animali inferiori diseccati, quando tornano nell'acqua, gli animali congelati, quando avviene il disgelo e gli uomini, che si trovavano nelle condizioni morbose sopra ricordate, quando cessano le cause che pro-

dussero queste condizioni. E così non sono rari i casi di persone tornate dalla morte alla vita, quando proprio erano in procinto di venir seppellite; come pure si narra di individui che furono inumati mentre erano ancora vivi.

Questi casi, benchè ingranditi ed aumentati dalla fantasia del popolo, hanno tuttavia attratto l'attenzione del legislatore, onde è ora prescritto, che non si possa disporre di alcun cadavere, fino a che non sia passato un certo periodo di tempo (almeno 24 ore dalla morte) e non sia stato visitato da un medico, che certifichi essere la morte reale.

I *segni della morte reale* sono molteplici e vari: si usano mezzi semplici per accertarsi che veramente è cessato ogni, anche lieve, movimento respiratorio e ogni pulsazione del cuore, che tutti i riflessi sono sicuramente scomparsi, che la temperatura del corpo si è eguagliata a quella dell'ambiente. La rigidità cadaverica è pure un segno importante, ma in certi casi di catalessi si può scambiare uno stato di contrazione tonica dei muscoli per rigidità. Il segno più sicuro sono le *macchie cadaveriche*, che si manifestano prima di tutto all'addome e che sono il segno sicuro dell'inizio della putrefazione.

4. *La morte come necessità fisiologica; la morte per vecchiaia.* — Per quanto nulla appaia più indiscutibile di questo, che ogni nato deve morire, nondimeno la biologia ha posto anche il problema, se, nel caso ideale che si potessero allontanare da un individuo tutte le cagioni morbose esteriori, la vita di un tale individuo potrebbe indefinitamente durare. Il problema è giustificato da questo che, in fondo, la morte di ogni persona si può riportare sempre a cause esteriori che abbiano, prima o poi, agito su di essa.

Ma se noi osserviamo che cosa avviene in tutta la scala zoologica, ci convinciamo subito che ogni specie animale ha fissata avanti a sè la durata della vita; e cioè che questa durata è un *carattere ereditario di specie*, come qualsiasi altro carattere di struttura o di funzione, pertinente alla specie medesima. Ogni individuo porta dunque entro di sè, insieme a tutti gli altri *germi ereditari*, anche il germe della sua propria morte.

Ciò è confermato ancora dal fatto, che non solo ogni individuo ha prestabilito il ciclo della sua esistenza, ma anche ogni specie di cellule, che lo compongono, hanno fissa per carattere ereditario la durata della loro vita.

Vi sono cellule infatti, che vivono assai breve tempo nel nostro organismo e continuamente muoiono e si rinnovano; tali i corpuscoli rossi e bianchi del sangue, gli epiteli di rivestimento di alcune mu-

cose, gli epiteli secernenti di certe ghiandole. Altri tessuti hanno vita più lunga, ma scompaiono ad un dato momento della mezza età: così il timo, gli organi genitali della donna.

In queste cellule, giunte al termine della loro esistenza, si rallenta il ricambio, compaiono segni d'involuzione, si stabilisce un processo di atrofia e infine si ha una totale distruzione.

Nell'estrema vecchiaia dell'uomo tutti i suoi tessuti, muscoli, ghiandole, tessuti connettivali e infine anche il sistema nervoso, vanno incontro ad un simile processo d'atrofia, che ora si chiama *atrofia senile*, e che ci si palesa con un indebolimento di tutte le funzioni dell'organismo, ed anche con quella serie di manifeste alterazioni strutturali, che costituiscono i segni della vecchiaia. Se anche ora non agiscono cause esterne (alle quali però il vecchio è molto più sensibile), capaci di produrre malattia e morte, prosegue l'atrofia senile fino a quel completo decadimento organico detto *marasma* e si arriva ad un punto, in cui gli organi essenziali sono, per la loro involuzione, alterati in modo da non poter più funzionare e avviene la *morte fisiologica*, cioè la *morte non dipendente da cause esteriori*.

Se poi si volessero indagare le ragioni ed il modo, per cui tutte le cellule di un organismo e l'organismo stesso hanno in loro la causa della propria morte, ci troveremmo dinanzi al mistero della ereditarietà, al mistero cioè della esistenza nei protoplasmi viventi dei germi di tutti i caratteri specifici e del loro modo di funzionare.

La questione adunque della morte fisiologica, da un punto di vista biologico generale, ci appare nettamente stabilita e in modo da non temere obbiezioni.

Tuttavia il Metschnikoff ha voluto riportare in campo tale argomento, affermando che la vecchiaia e la morte sarebbero sempre gli effetti di cause esteriori e cioè la conseguenza di una specie di *intossicazione fisiologica*, dovuta ai bacteri intestinali, i cui veleni ecciterebbero le attività fagocitarie degli elementi meno differenziati (macrofagi del connettivo e del sangue) a danno degli elementi nobili, specifici dei tessuti. Le sclerosi senili sarebbero così la conseguenza di un lento avvelenamento, che si svolgerebbe in tutti gli uomini per opera della flora bacterica del tubo digerente e sarebbe tanto più rapido ed intenso, quanto più ricca tale flora e più abbondante in specie bacteriche, particolarmente tossigene.

Metschnikoff consiglia perciò, coll'intento di prolungare la vita, l'uso di speciali alimenti (latte acido sotto diverse forme) atti a diminuire o modificare la flora bacterica intestinale, in modo favorevole (i bacteri acidificanti il latte sarebbero antagonisti del *bacterium coli*

ed altri germi, cui andrebbe sopratutto attribuita la proprietà di produrre i *veleni della vecchiaia*).

Queste idee del Metschnikoff produssero, alcuni anni addietro, una grande impressione, non solo nel pubblico colto in genere, ma anche tra i medici. Si osservi però che, per quanto si ammetta, che i bacteri intestinali contribuiscano all'invecchiamento, ciò non infirma il concetto biologico della morte fisiologica, come conseguenza ineluttabile di cause insite in ogni organismo.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

Le Bon, *De la mort apparente et des inhumations,* 1866.

Schultze, *Der Scheintod der Neugeborenen,* 1871.

Bichat, *Récherches physiologiques sur la vie et la mort,* Paris 1805.

Virchow, *Die Cellularpathologie,* ed. ted., Berlin 1871.

Bernard Cl., *Leçons sur les phénomènes de la vie commune aux animaux et aux vegétaux,* Paris 1878.

Cohnheim, *Lezioni di patologia generale,* trad. ital., Napoli.

Weissmann, *Sulla durata della vita,* Jena 1882. — *Sulla vita e sulla morte,* Jena 1884.

Götte, *Sull'origine della morte,* Hamburg und Leipzig, 1883.

Maupas, *Archives de zoologie expér. et générale,* tomo I, serie II (contiene molta bibliografia).

Verworn, *Fisiologia generale,* Bocca 1897.

Hertwig, *Die Zelle und die Gewebe,* Jena 1898.

Metschnikoff, *Imperfections de la nature humaine,* 1904.

Mühlmann, *Virchow's Arch.,* vol. 215, 1914.

Ribbert, *Der Tod aus Altersschwäche,* Bonn 1908.

Nelle pubblicazioni ora ricordate si possono trovare tutti i dati bibliografici sugli argomenti di questo capitolo.

PARTE II.

EZIOLOGIA GENERALE

CAPITOLO I.

Considerazioni generali sull'eziologia e sulla disposizione alle malattie.

L'*eziologia* è la dottrina che studia le cause dei morbi. L'importanza che questo ramo della patologia ha assunto negli ultimi decenni del secolo scorso è veramente grandissima e ciò facilmente si riconosce, pensando come la diagnosi, le indicazioni terapeutiche d'una malattia e i mezzi preventivi, che si debbono porre in opera per impedire lo sviluppo e la propagazione dei morbi, dipendono in molta parte dalla conoscenza delle cause morbose.

Ed invero il meraviglioso sviluppo della medicina e dell'igiene nei tempi più prossimi a noi, si debbono principalmente alle scoperte eziologiche di Pasteur, di Koch e di molti altri, che riconobbero e studiarono gli agenti infettivi.

Per conoscere e per studiare bene una malattia infettiva è necessario poterla riprodurre negli animali, è necessario cioè, che lo sperimentatore abbia a sua disposizione gli agenti, che sono la causa di questa malattia. L'eziologia dunque deve essere una scienza essenzialmente sperimentale, sebbene essa si giovi in modo grandissimo anche delle osservazioni sull'uomo e sugli animali ammalati spontaneamente e in ispecie dei dati statistici sulla morbilità e sulla mortalità nei vari paesi, dati che ora vengono dappertutto raccolti con molto studio e con cura scientifica, e che ci forniscono un materiale veramente prezioso.

Agli studi eziologici si riconnettono strettamente le ricerche sulla *patogenesi* delle malattie, poichè ci interessa di conoscere non solo *perchè* un organismo si ammali, ma anche *come* si ammali, e la *patogenesi* appunto riguarda il meccanismo, con cui una malattia si sviluppa e progredisce.

L'importanza di una causa morbigena è ben di rado assoluta. Non sempre avviene che, ad una determinata causa, di necessità consegua e risponda un determinato processo morboso: e non è raro il caso che un gruppo numeroso di persone si espongano contemporaneamente alla medesima causa morbigena e non tutte ammalino e che fra gli stessi ammalati si presentino i medesimi fenomeni morbosi, caratteristici per una determinata malattia, con una intensità molto diversa.

Questi fatti ci fanno subito vedere, che il problema eziologico è più complesso di quello che sulle prime potrebbe sembrare.

La malattia è in generale la resultante di due categorie di fattori o *momenti eziologici*, come si soglion chiamare, e cioè da una parte condizioni inerenti all'organismo, che sta per ammalare, dall'altra *fattori esterni* che si riferiscono cioè all'ambiente, in cui l'organismo si trova (*cause esterne*).

Le *condizioni interne* di un organismo possono essere tali, da opporsi all'azione di una causa esterna morbigena, in modo da render questa inefficace a produrre la malattia e allora si parla di uno stato di *refrattarietà* o di *immunità;* al contrario può darsi che queste condizioni interne favoriscano l'azione di un agente morboso esterno o bastino da sole a stabilire uno stato di malattia (*cause interne*).

Si parla di *predisposizione*, quando appunto un organismo è per sua natura più sensibile all'azione di un fattore morboso e d'*idiosincrasia*, quando questa sensibilità è estrema e un individuo si ammala anche per l'influenza d'agenti che, per qualità e quantità, non produrrebbero alcun danno negli individui normali.

Adunque l'*immunità* e l'*idiosincrasia* sono gli estremi, entro cui si graduano le disposizioni individuali, di fronte agli agenti morbosi esterni.

Le *cause esterne* si possono definire come variazioni nelle condizioni dell'ambiente, in cui un organismo si trova: variazioni tali che alterino la costituzione dell'organismo o il normale svolgersi delle sue funzioni. Queste cause esterne si possono anzitutto dividere in due categorie: o si tratta di modificazioni dell'ambiente tali, da oltrepassare i limiti che definiscono le condizioni di vita degli organismi; per es. l'aumento o la diminuzione della temperatura al di là dei limiti

compatibili con la vita e con le funzioni della sostanza vivente: ovvero si tratta della comparsa nell'ambiente di elementi nuovi, inadatti o contrari alla vita, per es. la diffusione di un gas irrespirabile nell'aria di una stanza ove un individuo si trovi.

Le cause morbose si dividono anche in *efficienti* od *operanti*, che sono quelle che direttamente producono la malattia, e in *coadiuvanti* o *predisponenti*, che sono quelle che preparano o rendono più sensibile l'organismo all'azione delle prime.

Su questa distinzione torneremo più volte, in seguito, nell'esame delle varie cause morbose. Dobbiamo però qui aggiungere, che molte volte è difficile stabilire, se ad una causa si debba dare il significato di causa efficiente o di causa predisponente, e che molto spesso non si può riconoscere la portata e il valore di queste cause predisponenti, che pur tanta parte hanno nello sviluppo della malattia.

In questo riguardo si usa fare un'altra distinzione delle cause morbose, dividendole in *necessarie e sufficienti* e *necessarie e non sufficienti*.

Le cause *necessarie e sufficienti* son quelle che, da sole e senza scampo, producono una malattia, come per es. un veleno a forte dose, un corpo scaldato ad alta temperatura.

Le cause *necessarie e non sufficienti* sono quelle che, pur essendo indispensabili per il comparire di una malattia, non la producono se non con la contemporanea azione di altre cause predisponenti, interne od esterne.

Per esempio: il bacillo di Koch è la causa necessaria della tubercolosi, ma non sempre è sufficiente a determinare lo sviluppo della malattia, poichè esso, per quanto virulento, introdotto in un organismo refrattario alla tubercolosi non può esercitare la sua azione distruttrice. Se per altro questo organismo, naturalmente refrattario, o per un'insufficiente nutrizione o per altra causa, venga a perdere la sua forza di resistenza, allora può soggiacere al bacterio e ammalare di tubercolosi: e così si può dire, che l'infezione è avvenuta per il concorso di due cause (*cause associate*), di cui una necessaria, rappresentata dal bacillo di Koch, un'altra coadiuvante o predisponente, risultante dalla insufficiente nutrizione o da altri fattori.

CAPITOLO II.

Agenti meccanici quali cause dirette o predisponenti di processi morbosi.

Gli *agenti meccanici* possono produrre svariate alterazioni anatomiche e funzionali nel corpo umano. Talvolta è il corpo umano stesso che è in moto e viene arrestato bruscamente da un corpo solido (cadute), talvolta sono strumenti contundenti o taglienti che, animati da una forza viva più o meno grande, giungono a ledere l'organismo. Talvolta si tratta di compressioni o di urti vibratori, o di stimolazioni meccaniche di varia natura, che producono disturbi diversi.

1. *Traumi.* — Le lesioni meccaniche si dicono *traumi* e questi così si distinguono: *commozioni, contusioni, ferite, distensioni, lussazioni, rotture, compressioni.*

a) Le *commozioni* localizzate dipendono in generale da urti con corpi ottusi, che colpiscano con una certa forza. La conseguenza principale della commozione è la sospensione della funzionalità dell'organo colpito: questa può poi ripristinarsi, ma talvolta alla commozione succedono stati di iperemia o di vera infiammazione, che hanno effetti più gravi e permanenti. Ma in generale, nei primi periodi della commozione, non si riscontrano lesioni anatomiche. Si è molto discusso sulla patogenesi della commozione, sulle ragioni per cui un colpo, pur non provocando alterazioni strutturali nelle cellule, ne sospende la funzionalità.

L'ipotesi più accettata, per quanto vaga, è questa: che l'urto determini modificazioni o spostamenti molecolari nell'architettura specifica del protoplasma la quale, come è noto, è la base della sua funzionalità.

La commozione si può produrre in vari organi interni del corpo e specialmente nei grossi visceri dell'addome (*commozione viscerale*). Più grave ancora è la commozione dei centri nervosi, per colpi sul cranio (*commozione cerebrale*) o sulla colonna vertebrale (*commozione del midollo spinale*).

Nella commozione cerebrale vi è perdita totale o parziale della coscienza e poi della memoria di tutto quello, che è accaduto poco prima che avvenisse il traumatismo, e di questo ultimo è scomparso ogni ricordo di luogo e di tempo. Allorchè la circolazione cerebrale ritorna normale, si ripresentano alcune immagini, ma una gran parte di esse

sono perdute per sempre. Nei casi gravi si ha la morte improvvisa, dopo un tempo più o meno lungo, anche senza il risveglio dell'ammalato.

Nella commozione cerebrale si riscontrano i casi più tipici di *shock* (parola inglese che significa colpo). Ma lo *shock* si produce anche per altre ragioni, per esempio per la rottura di organi addominali (utero, stomaco) o per impressioni dolorose, improvvise.

Nello *shock* entra principalmente in giuoco un meccanismo nervoso riflesso, che ha azione sul cuore per mezzo del vago e sulla circolazione cerebrale, per cui si produce anemia forte dei centri nervosi. Tutto ciò risulta da esperimenti sugli animali e specialmente dal noto sperimento del Goltz, nel quale, battendo ripetutamente sulla parete addominale di una rana, si provoca una paralisi cardiaca e persino la morte. I fenomeni che accompagnano lo *shock* sono: pallore della pelle e delle mucose, dilatazione delle papille, le quali reagiscono lentamente, rallentamento della circolazione, irregolarità della respizione, stupore, ipotermia. Talora lo *shock* presenta piuttosto caratteri eretistici che depressivi. La morte per *shock* si ha di solito poche ore dopo avvenuta la lesione.

b) Le *contusioni* sono pure prodotte da urti e hanno luogo specialmente nei tessuti molli, ove al disotto di essi si trovino ossa. I tessuti restano così come schiacciati tra due corpi duri. Nelle contusioni si riscontrano infatti alterazioni anatomiche di varia importanza, distruzioni di tessuti e sovratutto rotture di vasi, per cui il sangue va ad infiltrare i tessuti dilacerati. Si hanno così le *ecchimosi*, o, quando lo stravaso è grande, gli *ematomi*. La cute, che è un tessuto più resistente, resta intatta; se anche essa si rompe si hanno le *ferite lacero-contuse*.

Le contusioni si riconoscono assai facilmente per il gonfiore (edema) della parte e per il colore rosso-bruno da prima e in seguito livido, verdognolo, giallognolo. Queste modificazioni del colore dipendono dalle successive alterazioni, cui va incontro l'emoglobina del sangue stravasato. Talvolta le contusioni sono sede di vivo dolore, altre volte vi è insensibilità locale, quando i filetti nervosi sono stati schiacciati.

Le conseguenze delle contusioni sono più o meno gravi a seconda della loro sede e della loro estensione. Spesso si unisce la commozione alla contusione: un colpo sulla testa, per es., può produrre commozione cerebrale e contusione del cuoio capelluto.

c) Le *soluzioni di continuità o ferite* sono i traumi più frequenti ed importanti. In questi ultimi anni l'enorme quantità di feriti in guerra

ha fornito materiale ad un grandissimo numero di ricerche d'indole scientifica e pratica, ed oggi si è così costituita tutta una nuova dottrina sulle *ferite di guerra*, di cui crediamo opportuno riassumere i punti principali.

Le ferite si distinguono anzitutto in *ferite da istrumenti taglienti* e in *ferite da proiettili*. Tra queste ultime le più numerose sono quelle da scheggie di granate o di bombe (ferite lacero-contuse), cui seguono quelle da shrapnell ed infine quelle da pallottole di fucile o di mitragliatrice.

Le lesioni indotte dai proiettili nei tessuti, dipendono in parte dalla qualità del proiettile (forma, dimensioni, velocità, ecc.) ed in parte dai caratteri dei tessuti; nei tessuti poco elastici e molto resistenti, come l'epidermide e le aponeurosi, le lesioni sono piuttosto limitate, mentre nei tessuti elastici e poco resistenti (connettivo sottocutaneo, muscoli) esse possono estendersi fino a grande distanza dal tramite della ferita (10 cent. e più).

Quando il proiettile colpisce un osso, questo subisce talvolta, ma raramente, una semplice perforazione; più spesso si ha una frattura concomitante e le scheggie ossee possono ancora lacerare i tessuti e nell'insieme si formano lesioni assai gravi per gli effetti immediati, per il lungo periodo di guarigione, per le deformità permanenti che possono derivare.

Le conseguenze immediate più gravi delle ferite per la vita dell'organismo colpito sono:

α) L'*emorragia*, che accompagna quasi tutte le ferite, ed è varia a seconda della natura del corpo feritore (più grave nelle ferite di taglio, di solito meno grave nelle ferite lacero-contuse) e dei vasi lesi.

Le emorragie capillari sono le più lievi, ma, in casi di emofilia, possono anche esse presentare un qualche pericolo; poi, in ordine di gravità, vengono le emorragie venose e le arteriose, che possono anche cagionare rapidamente la morte. Un'emorragia può avere effetti assai gravi, anche se il sangue non si versa all'esterno, ma si raccoglie in una cavità interna del corpo (*emorragie interne*).

β) L'embolia grassosa o gazosa (v. il capitolo sull'embolia nel vol. II) che può produrre morte improvvisa.

γ) La lesione dei centri nervosi del cervello e del midollo, per cui anche una ferita assai piccola, quale è quella prodotta da un proiettile di fucile, può cagionare la morte immediata.

δ) La sospensione della funzione di organi indispensabili alla vita come il cuore.

ε) La rottura di organi della cavità addominale: stomaco, fegato, milza, rene, ecc.; ciò che può produrre la morte per *shock* o per emorragia interna.

Conseguenze più lontane sono: la perdita di qualche parte del corpo o della funzione di qualche organo; le deformazioni permanenti; le paralisi, le atrofie, le contratture, quando la ferita abbia interessato centri nervosi o nervi; le occlusioni trombotiche dei vasi con i loro esiti diversi; gli aneurismi traumatici, ecc.

Ma vediamo ora che cosa avviene nei tessuti in vicinanza delle ferite. Quivi si producono alterazioni *immediate* e *secondarie*. Le prime sono di ordine meccanico e consistono in dilacerazioni, strappamenti, disintegrazioni dei tessuti e delle cellule; le seconde sono di ordine fisiopatologico (*necrosi*) [1]) e dipendono più che altro dall'ischemia, prodotta dalla distruzione di un gran numero di vasi.

La necrosi interviene lentamente nell'epidermide, più rapidamente nel connettivo, in cui i fibroblasti scompaiono assai presto, mentre i fasci fibrosi restano a lungo senza subire modificazioni, ed anche assai precoce essa è nel tessuto muscolare, in cui le fibre perdono molto presto la striatura trasversale, mentre la striatura longitudinale sembra in un primo tempo accentuarsi (Sand); poi la fibra diviene omogenea ed infine si frammenta (*miorrexi*). Questi ultimi fenomeni però appartengono già ad un altro ordine di fatti e precisamente alla *autolisi,* la quale molto presto compare nei tessuti morti, che formano le pareti delle ferite. L'autolisi non è altro che la digestione dei tessuti uccisi, per opera di fermenti proteolitici, glicolitici e lipolitici.

Una certa quantità di questi fermenti è certo contenuta negli elementi stessi dei tessuti colpiti, specialmente nel tessuto muscolare, e vien messa in libertà dalla loro distruzione, ma la massima parte proviene indiscutibilmente dai leucociti polinucleari neutrofili. Questi si accumulano ai limiti della zona necrotica, già nelle prime ore dalla lesione (Fiessinger ha notato questa leucocitosi marginale due ore dopo il trauma), in seguito all'infiammazione, che si manifesta nei tessuti sani, intorno al focolaio di lesione. Anche i microbi, penetrati nella ferita producono fermenti proteolitici e specialmente gli anaerobi; anzi la proteolisi da essi provocata dà origine a sostanze della serie aminica estremamente tossiche; anche la proteolisi leucocitaria

---

[1]) Si vegga a tal proposito anche il capitolo IX della parte IV di questo volume.

del resto sembra possa dare origine ad un'*intossicazione proteica*, alla quale anzi si deve attribuire la febbre (*febbre traumatica*) e quel grave complesso di fenomeni nervosi, che prima si consideravano dipendenti dallo *shock* meccanico.

Oltre a ciò, la proteolisi ha effetti anatomici in sito, poichè produce la liquefazione dei tessuti morti e l'eliminazione di essi (*detersione della ferita*).

La limitazione del processo proteolitico alla periferia della lesione sembra dovuta al *potere antitriptico* del sangue e della linfa (Wright).

Ma il fatto, che domina tutto il decorso delle ferite di guerra e la dottrina della loro terapia, è l'*inquinamento della regione lesa*, con bacteri di varia natura. Tutte le ferite di guerra sono da considerarsi come *infette*.

Nel trasporto dei germi il proiettile ha importanza solo come agente secondario, perchè in prima linea debbono noverarsi i brandelli di stoffa, i frammenti di terreno, le schegge di legno, ecc. Sotto questo punto di vista si comprende, come le granate, che esplodono a contatto del terreno e dànno luogo a schegge di forma irregolarissima e che perciò lacerano costantemente le vesti, costituiscano i proiettili più infettanti. Anche l'epidermide è un agente di infezione, in quanto che piccoli frammenti di essa, mobilizzati dal proiettile, penetrano nei tessuti sottostanti, trasportandovi la flora microbica, che vi vegeta. Molti bacteri, infine, migrano nelle ferite dalla pelle circostante.

I germi, che contaminano le ferite di guerra, appartengono sia alla serie aerobica, sia a quella anaerobica; tra i primi si annoverano gli stafilococchi, gli streptococchi, il b. piocianeo, il pneumobacillo di Friedländer, i bacilli del cosidetto gruppo dei para-coli (Doyen, Distaso).

Tra gli anaerobi ricorderemo anzitutto il *b. del tetano*, che produce questa malattia, che è fra le più gravi infezioni traumatiche, e poi i *bacilli della gangrena gazosa*, che producono putrefazione dei tessuti con sviluppo di gas, accompagnata da violentissima intossicazione. Sulla eziologia della gangrena gazosa non vi è uniformità di vedute, ma le specie bacteriche principali, che la producono, sono: il b. *perfringens*, il b. dell'*edema maligno* di Gohn e Lachs, il b. di Novy (v. il capitolo sui bacilli anaerobi patogeni nella parte III di questo volume).

Queste infezioni anaerobiche hanno luogo sovratutto nelle ferite anfrattuose, con forti guasti dei tessuti profondi e con piccoli orifici di entrata e d'uscita del proiettile.

I germi cominciano a moltiplicarsi nelle ferite dopo alcune ore

(6-8 secondo Policard e Phelip) e questa fase di latenza sembra inerente in parte al ciclo vitale stesso dei germi, perchè la si osserva anche nelle culture, qualunque sia il terreno (Chesney), e in parte dovuta al potere antitriptico del sangue e della linfa, che, impedendo la digestione dei tessuti, priva i germi di materiali nutritizi (Wright).

I microbi si moltiplicano prima intorno ai corpi estranei e specialmente ai fili di stoffa, poi si diffondono; i primi a comparire sarebbero gli anaerobi (bacilli) solo in secondo tempo si possono osservare gli aerobi (cocchi) (Policard). Questi microrganismi si spargono sulla superficie delle pareti delle ferite e sembra che, almeno nei primi giorni, essi non penetrino molto nella profondità degli interstizi muscolari (Carrel).

I tessuti morti della ferita costituiscono un eccellente materiale di nutrizione per i microbi, specialmente dopo l'autolisi. Nel sangue e nella linfa, che imbevono le pareti ferite, finchè sono freschi e mantengono cioè intatto il loro potere antitriptico molti germi non attecchiscono (*sierofiti* di Wright, il quale chiama invece *sierosaprofiti* i bacteri che riescono a vegetare anche nel siero normale), ma anche i serofiti vivono comodamente nel siero, non appena il potere antitriptico di esso si abbassa. Sotto questo punto di vista quindi, l'afflusso dei leucociti e più ancora la loro morte, che mette in libertà fermenti proteolitici, sarebbero da considerare secondo alcuni come fenomeni perturbatori del processo di guarigione delle ferite.

Sul valore della *fagocitosi* proseguono anche oggi le discussioni; secondo alcuni essa ha un fondamentale valore difensivo, secondo altri (Ledingham) sarebbe un fatto casuale e indifferente. L'afflusso dei leucociti, che si inizia quasi immediatamente, continua durante il periodo di moltiplicazione dei microbi: man mano che le condizioni della lesione migliorano, si è visto che diminuisce il numero dei polinucleari, mentre aumenta quello dei mononucleari (Policard e Desplas).

Alcune parole ancora crediamo opportuno di aggiungere sulla moderna *cura chirurgica delle ferite di guerra*, la quale cerca di basarsi sullo stato anatomo-patologico di esse e sulla loro evoluzione biologica.

Dato che nelle prime ore dopo il trauma, i microbi rimangono in stato di latenza, senza diffondersi, è possibile il loro allontanamento, quando non soltanto si asportino tutti i corpi estranei, ma anche i tessuti, che formano le pareti della ferita (Lemaitre, Gandiler). Estirpando la ferita, *così come si asporta un tumore maligno*, si può ottenere con la sutura, la guarigione *per primam*, ma occorre operare nelle primissime ore.

L'infezione si può combattere o seguendo i dettami dell'*asepsi* o quelli dell'*antisepsi*..

Rientrano nei metodi asettici tutti quelli, nei quali si cerca di coadiuvare, senza disturbarli, i processi di difesa dell'organismo, come gli sbrigliamenti, le controaperture, i drenaggi, che facilitano l'escrezione degli essudati e, diminuendo la tensione nei tessuti, diminuiscono l'assorbimento delle sostanze tossiche ed il diffondersi dell'infezione. Un'altra dottrina invece si propone di stimolare gli elementi cellulari e specialmente i leucociti, quali agenti della fagocitosi, e quindi della difesa dell'organismo; a questo scopo Petit ha usato il siero di cavallo, Delbet il cloruro di magnesio al 12 $^{0}/_{0}$ il quale non soltanto rappresenterebbe un mezzo ottimo per mantenere in vita i fagociti, ma ecciterebbe singolarmente i loro poteri. Questo metodo è stato chiamato dall'A. citofilattico e *citofilassia* la dottrina, a cui è inspirato.

Secondo il Wright invece è preferibile usare soluzioni ipertoniche (cloruro di sodio 5 $^{0}/_{0}$ — citrato di sodio 0,5 $^{0}/_{0}$) allo scopo di provocare un'abbondante flusso di linfa e l'allontanamento dei leucociti per chemiotassi negativa. Così si ottiene l'allontanamento meccanico dei germi dalle pareti della ferita ed il rinnovellamento continuo della linfa, che, essendo sempre fresca, e cioè fornita di tutto il suo potere antitriptico, ostacolerebbe la vita ai germi; provocando la fuga dei leucociti si eviterebbe poi la messa in libertà di fermenti triptici.

L'esposizione alla luce (*fototerapia*) avrebbe gli stessi effetti (Leriche e Policard).

Con l'*antisepsi* si cerca di aggredire direttamente i germi contenuti nelle ferite. Conviene però notare, che non si conoscono sostanze antisettiche, le quali agiscano sui microbi e non agiscano anche sugli elementi dei tessuti, danneggiando, sia pure in piccole proporzioni, il processo di guarigione delle ferite. Di più sembra che gli antisettici non possano penetrare ad una certa profondità nei tessuti e quindi non riescano a raggiungere i microbi, che vi sono annidati. Infine anche sui microbi accessibili, l'azione degli antisettici viene ad essere ostacolata dalla presenza delle proteine, contenute nel siero e nel pus.

Il Carrel, osservando la situazione esclusivamente superficiale dei microbi nelle ferite in primo tempo, ha proposto di aggredirli subito per impedire la loro moltiplicazione: per evitare che il disinfettante, decomposto dalle sostanze organiche, venga a mancare, sicchè dopo un certo tempo i microbi non siano più a contatto con esso, ha ideato

di rinnovarlo di tanto in tanto o di farlo addirittura giungere in continuazione sulle superfici cruente, per mezzo di adatti dispositivi di tubi di gomma e di contagocce (i così detti apparecchi di Carrel), e quanto all'antisettico ha proposto l'*ipoclorito di sodio* di Adakus, il quale, a contatto con le sostanze proteiche, mette in libertà delle cloramine che avrebbero elevato potere bactericida. L'ipoclorito, secondo le esperienze di Lumière, avrebbe anche la proprietà di neutralizzare le tossine bacteriche.

Le ferite, sterilizzate antisetticamente, possono poi venire suturate e questa riunione prende il nome di *secondaria*, in opposizione a quella immediata, che va sotto il nome di *primitiva*.

Con ciò chiudiamo questi brevi cenni sulle ferite di guerra e sulla loro cura, argomenti di grande attualità e che sono stati svolti in una ricchissima bibliografia.

d) Le *distensioni* sono prodotte da azioni meccaniche, che tendono a disunire o spostare i tessuti ad allungarli o ad assottigliarli. Le forze che agiscono, agiscono contro l'elasticità naturale dei tessuti e contro la loro coesione. Le lesioni anatomiche, che ne risultano, sono in grado più lieve deformazioni, lesioni interstiziali, accompagnate da emorragie, e più tardi da atrofie; in grado più grave strappamenti e rotture. In ogni caso vi sono alterazioni funzionali, che giungono fino alla sospensione di certe funzioni ed alla morte.

Le distensioni sono cagionate nel più gran numero dei casi da agenti esterni, in altri casi anche da agenti interni, per accumulo di sostanze negli organi cavi o nei condotti escretori. Possono essere brusche o lente o progressive e gli effetti in questi due casi sono molto diversi.

Quando si giunge agli strappamenti o alle rotture le conseguenze sono quelle delle altre lesioni di continuo, che abbiamo già esaminato.

e) Le *lussazioni* sono dislocamenti dei capi articolari, per cui essi perdono i loro rapporti normali, con grave alterazione della funzionalità articolare. Una lussazione è accompagnata sempre da distensioni e da lacerazioni delle capsule articolari e dei legamenti. Le lussazioni sono cagionate da movimenti violenti, in genere passivi, che eccedono la normalità degli spostamenti delle ossa, che concorrono a formare un'articolazione. Talvolta sono anche prodotte da colpi, che agiscono direttamente o indirettamente sulle articolazioni e anche da forti trazioni muscolari.

Per ricondurre un'articolazione lussata alla normalità della sua funzione è necessario eseguire quella manualità chirurgica, spesso difficile e delicata, che si chiama *riduzione*.

Meno gravi delle lussazioni sono le *distorsioni*, prodotte anche esse da movimenti anormali ed eccessivi delle ossa, che concorrono ad una articolazione; ma i capi articolari rimangono o ritornano subito nei loro rapporti normali, pur essendovi lacerazioni delle capsule articolari, dei legamenti e talvolta anche dei muscoli e dei tendini. La funzionalità dell'articolazione è solo per qualche tempo alterata, poi spontaneamente ritorna normale.

f) Fra le *rotture* ricorderemo anzitutto quella degli organi interni (cuore, stomaco, utero, vescica, intestino, fegato, milza) che hanno tutte una eccezionale gravità e producono o la morte immediata per *shock* o per grave emorragia interna, o malattie mortali consecutive per il versamento del contenuto, carico di bacteri, nelle cavità sierose.

Le rotture di questi organi possono essere spontanee in casi di alterazioni patologiche, che abbiano indebolito i tessuti degli organi stessi, per es. la rottura del cuore in seguito ad un ascesso, ad un infarto embolico seguito da miomalacia; ovvero in casi di ostacoli allo svuotamento dell'organo, mentre le sue pareti fortemente si contraggono: così le rotture dell'utero nel parto distocico.

Altre volte queste rotture avvengono per colpi, che agiscono sull'addome, senza che la parete addominale sia ferita: così la rottura dello stomaco pieno, dell'utero gravido, della vescica piena, ecc.

Infine possono esser prodotte da proiettili, anche piccoli, che colpiscano un organo parenchimale o un organo cavo pieno di liquidi. Si ha allora ciò che si chiama lo *scoppio* dell'organo, tanto grave è la rottura: così lo scoppio dello stomaco pieno, colpito da una pallottola di fucile, anche di minimo calibro.

Altre rotture, ancor più frequenti sono quelle che avvengono nelle ossa e si dicono *fratture.*

Una prima distinzione delle fratture si fa secondo il modo, con cui agisce la forza, che rompe l'osso:

Fratture dirette: l'osso si spezza nel sito ove la potenza agì. Così per una caduta, per un urto, per un proiettile che colpisca in pieno.

Fratture indirette: l'azione è lontana dal punto ove avviene la rottura. Queste fratture hanno luogo per flessione, per compressione, per inflessione, per trazione, per eccessiva azione dei muscoli, per torsione.

Una seconda distinzione si usa fare secondo il grado di divisione dell'osso:

Fratture incomplete, che nelle ossa lunghe si chiamano *infrazioni* e *fessure* e nelle ossa piatte *impressioni* e *depressioni.*

Fratture complete, che possono essere trasverse, oblique, a becco di flauto, spirali, longitudinali. Tra le fratture complete è necessario ricordare specialmente i così detti *distacchi epifisari*, che hanno luogo nei giovani, nei punti di minor resistenza delle ossa lunghe, cioè ove le epifisi si uniscono alle diafisi.

Fratture comminutive o a scheggie.

Fratture scoperte quando anche i tessuti molli sovrastanti alle ossa sono feriti o lacerati.

I fenomeni morbosi, che accompagnano le fratture, possono avere diversa gravità. Nelle fratture incomplete essi si limitano talvolta a quelli di una contusione: in tutti gli altri casi vi è spostamento dei frammenti, deformazione evidente, scricchiolìo nei movimenti attivi o passivi, gravi disturbi della motilità nella regione colpita, gonfiore e dolore.

La guarigione delle fratture ossee ha luogo per mezzo di un complicato processo di riparazione, di cui il fatto essenziale è la *formazione del callo:* si può avere la *restitutio ad integrum*, cioè il ritorno dell'osso nelle condizioni normali primitive, o può rimanere una deformazione permanente. Quando la saldatura dei due monconi non ha luogo e questi possono seguitare a muoversi l'uno sull'altro si ha ciò che chiamasi *pseudoartrosi.*

g) Le *compressioni* hanno anche esse differenti effetti a seconda del luogo e del modo con cui agiscono. Effetti immediati e gravi si hanno per compressioni con lacci (*strozzamenti*), che stringano il collo e le membra, ostacolando o sospendendo al tutto, nel primo caso, il passaggio dell'aria per la trachea (*strangolamento*) o la circolazione del sangue. Strozzamenti si possono anche produrre spontaneamente per certe disposizioni anatomiche (ernia strozzata, parafimosi).

Quando si usano lacci elastici, da applicarsi alle membra come mezzi per arrestare gravi emorragie (laccio di Esmarch), di là dal laccio si produce ristagno del sangue venoso e edema; se la compressione dura a lungo si ha, per ischemia, la morte dei tessuti e la gangrena.

Compressioni prolungate e costanti, prodotte da fasciature, da oggetti di vestiario troppo stretti determinano, a lungo andare, specialmente nei giovani, deformità irreparabili. La compressione del cranio dei neonati può produrre anomalie di forma nel cervello e anche malattie nervose. Il busto talvolta ostacola il respiro e disturba la circolazione sanguigna, per la qual cosa l'organismo diviene maggiormente predisposto a malattie polmonari. Varie anomalie delle ossa del piede provengono da compressioni esercitate dalle calzature.

Una *compressione meccanica costante* può anche avere l'effetto opposto e agire come uno stimolo irritante sui tessuti, determinando un processo infiammatorio e talvolta una proliferazione di certi elementi anatomici (cellule giganti). Ciò si verifica facilmente per riguardo ai tessuti epiteliali ed ossei e, secondo alcuni, anche per certe ghiandole e muscoli.

Effetti di compressione si riscontrano pure per opera dei cosidetti *corpi estranei*, cioè di corpi solidi più o meno grandi, che, o si producono entro certi organi (concrezioni, calcoli), o si introducono dall'esterno in alcune cavità dell'organismo (stomaco, polmoni, vescica, utero, retto, ecc.), o anche nella compagine stessa dei tessuti.

I corpi estranei talvolta impediscono lo svuotarsi degli organi cavi, di cui ostruiscono i condotti escretori, talvolta sono causa di processi infiammatori acuti o cronici. Quando i corpi estranei entrano nei tessuti, l'organismo cerca di renderli innocui, circondandoli di una capsula fibrosa (*membrana limitante flogistica*).

Le *conseguenze dei traumi* di qualsiasi specie possono essere peggiorate da precedenti condizioni morbose, generali o locali, dell'organismo che subisce il trauma. È importante tener conto, per la prognosi e per la cura, di queste condizioni morbose, di cui qui riassumiamo le principali:

a) intossicazioni croniche esogene, per piombo, per mercurio, per alcool, per morfina, ecc. L'esperienza clinica e molti recenti esperimenti sugli animali dimostrano, che in questi stati d'intossicazione la guarigione delle ferite, e in genere i processi di riparazione dei traumi, hanno luogo molto più lentamente, o si arrestano al tutto;

b) infezioni acute o croniche: tifo, difterite, sifilide, malaria grave, tubercolosi:

c) malattie del ricambio: uricemia e sovratutto il diabete. Per ogni diabetico un trauma, anche non violento, può rappresentare un fatto grave e anche mortale, sovratutto perchè nei diabetici è assai diminuita la resistenza verso i germi infettanti e in ispecie verso i piogeni, cosicchè una lieve infezione suppurativa ha spesso conseguenze fatali;

d) disturbi locali di circolazione e specialmente la stasi. È noto come una piccola lesione nelle membra, in cui vi sia edema e stasi (gambe con vene varicose) può produrre piaghe, che non hanno alcuna tendenza a guarire;

e) alterazioni di innervazione. Si ricordino a questo proposito i decubiti dei paralitici, cioè piaghe inguaribili, cagionate da compressioni, che in un individuo sano non avrebbero prodotto alcuna alte-

razione; anche localmente la mancanza d'innervazione in un organo rende più grave in esso le conseguenze di un trauma;

f) malattia delle ossa (rachitide, osteomalacia, osteogenesi imperfetta, sarcomi delle ossa), che rendono il tessuto osseo così poco resistente, da rompersi per azioni meccaniche molto lievi, tanto che spesso si parla, in questi casi, di *fratture spontanee.*

Da altra parte i traumi debbono considerarsi come *condizioni predisponenti* ad altre malattie. Già si è visto come, nel senso di aprire porte di ingresso a microrganismi infettanti, tutte le soluzioni di continuità dei tessuti sono in fondo cause predisponenti delle infezioni chirurgiche.

Inoltre osservazioni cliniche ed esperimenti hanno dimostrato, che molti traumi, e in ispecie commozioni e contusioni, stabiliscono nell'organo colpito un *locus minoris resistentiae* per l'attecchimento dei microrganismi patogeni. Ricordiamo qui gli esperimenti di Orth e Wyssokowitsch sull'endocardite sperimentale in conigli, a cui era stata iniettata nelle vene una coltura di stafilococco, e contemporaneamente erano state lese le valvole cardiache con un mezzo meccanico; le ricerche di Lexer sulla osteomielite artificiale, prodotta con una lesione di un osso in un animale, in cui si erano introdotti piogeni nel sangue. In un gonorroico un colpo su di una articolazione può produrre un'artrite gonorroica, che altrimenti non si sarebbe manifestata (Nasse).

Le contusioni del torace, se non producono addirittura la polmonite e la pleurite, possono però predisporvi l'organismo e influire anche sullo sviluppo di una tubercolosi latente; le commozioni possono predisporre a malattie flogistico-degenerative, specialmente del sistema nervoso (mielite, siringo-mielite, poliomielite anteriore, sclerosi multipla): le contusioni e gli urti determinano talvolta, come causa occasionale, lo sviluppo di tumori benigni o maligni (sarcoma, carcinoma). Su questo ultimo punto ricordiamo le recenti ricerche sperimentali di Pentimalli fatte col sarcoma dei polli.

2. *Movimenti vibratori, oscillatori e rotatori.* — Quando il corpo umano è sottoposto passivamente a questi movimenti si producono non di rado fenomeni morbosi (*cinetosi*), che il più spesso sono passeggeri e cessano col riposo.

Lo scuotimento continuato, a cui sono sottoposte persone che viaggiano molto in treno, in automobile o in bicicletta, o nelle camere delle macchine dei piroscafi (macchinisti, impiegati ferroviari, motociclisti) può produrre però, a lungo andare, *nevrosi*, a carico specialmente del midollo spinale.

I più conosciuti fra i disturbi dovuti a movimenti oscillatori si comprendono con il nome di *mal di mare*. Essi si producono anche, sebbene in grado assai minore, negli spostamenti rotatori di qualsiasi genere e nei rapidi innalzamenti ed abbassamenti del corpo.

In questi ultimi tempi sono state fatte moltissime osservazioni sperimentali con una sedia girevole, che si chiama *sedia del Baràny* e l'argomento ha assunto poi una importanza grandissima (Gradenigo) perchè si riconnette ai disturbi, che soffrono gli aviatori nei rapidi movimenti di oscillazione, di rotazione, di salita e discesa degli aeroplani.

Nelle cinetosi il fenomeno subbiettivo più frequente è la *vertigine* che si accompagna a sensazioni di disquilibrio e di disorientamento Di più si ha nausea, cefalea e talvolta vomito. Le alterazioni del senso dell'equilibrio si manifestano con movimenti disordinati e perfino con la caduta del corpo.

La patogenesi del mal di mare è stata oggetto di svariate discussioni ed ipotesi. La teoria, oggi accettata da tutti, è quella che fa dipendere i suddetti disturbi dall'apparecchio vestibolare. Come è noto, nella endolinfa dei canali semicircolari si trovano libere piccole concrezioni od *otoliti*, i quali nei movimenti passivi del corpo vanno ad urtare contro le terminazioni nervose delle cellule, che tappezzano la superficie interna dei canalicoli stessi, producendo stimolazioni, che vengono trasmesse all'encefalo e così, con un meccanismo riflesso, hanno luogo i sovra notati disturbi.

Non tutte le persone presentano egualmente disturbi di cinetosi e ciò dipende da una maggiore o minore sensibilità vestibolare congenita. Secondo una scuola americana recente i sordomuti, nei quali vi sia, insieme all'atrofia cocleare anche un'atrofia vestibolare, vanno esenti dal mal di mare e dalle altre cinetosi.

La sensibilità vestibolare viene oggi saggiata nei candidati al pilotaggio d'areoplani e si scartano gli individui, che presentano disturbi anche lievi, perchè questi non permetterebbero loro di restar padroni dell'apparecchio, quando esso eseguisce bruschi movimenti ondulatori o di rotazione.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

Intorno alla commozione cerebrale si veda :

BERGMANN, *Die Lehre von der Kopfrerletzung*, Stuttgart 1880.
STONES, *The etiology of shock*, 1902.

Intorno agli effetti dei traumi, vedi:

COHNHEIM, *Patologia generale*, 1882.

EHRENROTH, *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde*, vol. 20.
NEELSEN, *Lehrbuch der allg. Path.*, 1894.

Sulla traumatologia di guerra, vedi:

PEARSON, *Lancet*, 1917, vol. 192, p. 445.
SILVESTRINI, *Policlinico*, vol. XXIV, 1917, p. 73.
JOCELYN SWAN, *Lancet*, 1917, vol. 192, 524.
VINCENT, *Presse méd.*, N. 7, p. 65.
WRIGHT, *Lancet*, 1918, vol. 194, p. 129.
POLICARD, *L'évolution de la plaie de guerre*, Paris, Masson, 1917.
HEITZ, BOYER, SCHEIKEWITSCH, *C. R. de la Soc. de Biol.*, LXXXI, 3 febbraio 1918.
DELORME, *Précis de chirurgie de guerre*, Masson, Paris 1914.
UFFREDUZZI, *Guida per il chirurgo in guerra*, Un. tip. ed. torinese, 1915.
CALOT, *Orthopedie et chirurgie de guerre*, Paris, Maloin, 1917.
CARREL e DEHELLY, *Le traitement des plaies infectées*, Masson, 1917.
CHALIER A. e CHALIER J., *La gangrène gaseuse*, Alcan, 1918.
DEBBET e GRIESSINGER, *Biologie de la plaie de guerre*, Alcan, 1918.
LUMIÈRE, *Action des hypochlorites sur le pus. Ac. d. Sc.*, Parigi 6-3-1916.
POLICARD, *Evolution de la plaie de guerre*, Masson, 1918.
WRIGHT, *Le ferite settiche ed il loro trattamento con metodi fisiologici*, trad. ital., Bemporad, Firenze 1916.

Sulle cinetosi in rapporto all'aviazione, vedi:

FENY, *L'aptitude à l'aviation*, Paris, Baillière, 1918.
GRADENIGO e HERLITZKA, *Giorn. di med. mil.*, 1918, F. 1.°.

Una quantità di importantissimi dati ed esperimenti si trovano nel bel libro pubblicato dal *War Department di Washington* (Gov. print. Office, 1919) intitolato: *Air service medical.*

CAPITOLO III.

Agenti termici quali cause di malattie.

Le variazioni della temperatura sono spesso causa di malattia, sia quando le temperatura oltrepassa i limiti compatibili con la vita, sia allorchè i meccanismi di regolazione del calore non funzionano regolarmente, sia quando alte e basse temperature si alternino con rapidità.

I. — IL CALORE COME CAUSA DI MALATTIE.

1. *Aumenti di temperatura dell'ambiente. Colpo di calore. Colpo di sole.* — Per lo svolgersi normale della vita di un organismo a temperatura costante, è necessario che la temperatura dell'ambiente si mantenga al disotto di 37°. L'uomo sopporta assai meglio temperature bassissime, che non temperature, che si avvicinano a questo massimo. Tuttavia, mercè i *meccanismi di regolazione*, che il corpo umano

possiede, le funzioni vitali possono proseguire senza gravi alterazioni quando la temperatura esterna salga a 40° e anche a 60°. Vi sono paesi dell'Africa e dell'Asia, in cui, per molte ore del giorno, la temperatura oscilla tra 40° e 45°, eppure l'uomo può vivere e abituarsi a questo intenso calore. Nelle camere delle caldaie dei piroscafi, durante i viaggi nei mari caldi, la temperatura dell'ambiente sale fino a 60° e nondimeno i fuochisti possono rimanere per qualche ora dinanzi ai forni e non presentano fenomeni morbosi. Ciò è solo possibile, se i meccanismi di regolazione del calore (vedi a questo proposito il capitolo sulla economia calorica) funzionano in modo, che la temperatura del corpo non si innalzi sopra la media normale. Altrimenti compaiono dapprima disturbi nervosi di varia natura e poi quelle gravi malattie, che son chiamate *colpo di calore* e *colpo di sole*. Questa denominazione di *colpo* proviene dal fatto, che la malattia si manifesta improvvisamente come un deliquio e, talvolta si ha anche la morte immediata.

Il *colpo di calore* sarebbe cagionato da forte riscaldamento dell'aria per i raggi solari o per calore artificiale, mentre il *colpo di sole* o *insolazione,* deriverebbe dall'azione diretta dei raggi solari sull'organismo e particolarmente sulla testa.

Dobbiamo però osservare, che i disturbi, i quali si qualificano come propri dell'insolazione, si presentano nei paesi tropicali o nei climi caldi, anche quando non splende il sole, ma la temperatura è molto elevata e l'aria è satura di vapore acqueo. In tali circostanze è molto diminuita l'evaporazione attraverso la pelle e considerevolmente abbassata l'esalazione polmonare, donde derivano molti fenomeni morbosi, che si osservano nell'uomo.

Nelle regioni calde dell'Africa, dell'America del Sud e dell'Asia si presenta una forma morbosa, talora in modo epidemico, con sintomi e decorso analoghi a quelli che si osservano nel colpo di calore; però, per alcuni sintomi e per un distinto stadio prodromico, questa malattia, a cui venne dato il nome di *siriasi,* dovrebbe, secondo alcuni, formare un'entità morbosa a sè, originata da germi speciali, ancora sconosciuti, che si svilupperebbero soltanto a temperature molto elevate.

In tutti questi casi, ed in ispecie nel *colpo di calore,* la temperatura del corpo aumenta, talora notevolmente, e arriva anche a 43°. Nei casi acuti e leggieri, in cui la temperatura è di 40° circa, si hanno disturbi del sensorio: la respirazione è frequente, il polso è pure frequente, abbondante il sudore, la sete è insistente e si osserva prostrazione generale del corpo. Se aumenta la temperatura, si ha un

aggravamento: il polso è più frequente, fino a 130-140 pulsazioni al minuto, la sete si fa insopportabile, si ha un sudore profuso. Non manca la febbre, gli ammalati accusano cefalea, vertigini, indi perdono i sensi e talvolta hanno crampi epilettiformi. Spesso in questi casi si ha l'esito letale, ma, anche in coloro che si rimettono, rimangono ben di frequente fenomeni persistenti (cefalea, disturbi visivi, depressione nervosa, oppure esaltazione, atassia, ecc.) che dimostrano la gravità della malattia superata.

Nella *insolazione,* dovuta all'effetto dei raggi solari diretti, i fenomeni, che si presentano, sono molto affini a quelli ora sommariamente descritti, e, se ha luogo la guarigione dello stato acuto, sopraggiungono poi altri fenomeni (demenza, paralisi o paresi, emiplegie, e altri disturbi nervosi) che talora non scompaiono nemmeno col tempo.

La morte quasi istantanea per insolazione non è rara e si osserva non solo nei paesi tropicali o subtropicali, ma anche nei climi temperati, durante le giornate caldissime d'estate.

Dagli studi completi del Hiller, risulta che il *colpo di calore* ha per causa: 1.° un prolungato soggiorno in ambienti con aria soprariscaldata, con limitato o deficiente lavoro muscolare: in tali casi si ha paralisi della regolazione del calore o alterazioni nella composizione del sangue; 2.° un eccesso di lavoro muscolare in ambiente temperato; in tali casi si verificano disturbi dell'economia calorica, paralisi del muscolo cardiaco e dei muscoli respiratori; gravi alterazioni nella composizione del sangue e del ricambio.

Hiller, in base alle sue ricerche fatte segnatamente sulle truppe tedesche, distingue *tre forme morbose del colpo di calore*: la asfittica, la paralitica o discrasica, la psicopatica.

Nonostante la gravità della malattia in discorso, le lesioni anatomiche che si riscontrano nel cadavere sono esigue: ciò spiega la insistenza con cui taluni sostengono la ipotesi, che il colpo di calore sia una forma di *autointossicazione.* Anche la insolazione si spiega come un fatto di autointossicazione, e le esperienze dello Scagliosi sugli animali, darebbero per risultato, che, dopo l'insolazione, si ha un'ipertermia e nel sangue, alterato nella sua composizione chimica, si troverebbero prodotti tossici che, a loro volta, sarebbero la causa delle alterazioni istologiche trovate nei polmoni, nei reni e nel fegato. Non va dimenticato che in un numero rilevante di casi (Hiller) si trovarono lesioni sistematiche del sistema nervoso centrale: soprattutto si trovarono fatti di cromatolisi diffusi e sconvolgimento e distruzione delle fibrille nelle cellule nervose della corteccia cerebrale e di altre sezioni del nevrasse. Nella insolazione poi si trovarono (Herford)

emorragie del midollo allungato, oltrechè numerosi focolai emorragici nel tubo digerente, nell'endocardio e nel fegato. Recentemente Omorokow ha studiato minutamente dal punto di vista istologico l'influenza delle alte temperature sul sistema nervoso centrale dei conigli.

2. *Azioni locali di temperature elevate. Scottature.* — La superficie esterna del corpo può venire profondamente alterata dal contatto diretto con sostanze solide, liquide o gassose, aventi alte temperature (*scottature*). Anche il calore irradiante può essere causa di scottature e così pure i raggi solari, il fuoco, i metalli riscaldati o roventi, i liquidi caldi o bollenti, le polveri esplodenti, le sostanze chimiche. Gli effetti dell'influsso di queste sostanze sono diversi, a seconda del grado di calore e del grado di densità dei liquidi caldi, secondo la struttura del tessuto colpito, secondo la resistenza individuale e la durata di azione del calore.

Le scottature vengono classificate in vari gradi: si parla di scottature di *primo grado,* quando non vi sia alla superficie della pelle che gonfiore ed iperemia; di *secondo grado* quando vi è infiammazione e formazione di vesciche; di *terzo grado* se, il tessuto è *mortificato* e vi è formazione di un'*escara;* di *quarto,* se vi è carbonizzazione dei tessuti.

Le più pericolose sono indubbiamente le scottature di *terzo grado,* e, se esse oltrepassano nell'adulto la metà della superficie del corpo, sopravviene inevitabilmente la *morte,* talora entro 6-16 ore; nei casi in cui è scottata metà della superficie del corpo, dopo 20-36 ore; nei casi in cui è scottata un quarto della superficie del corpo, dopo 40-54 ore; nei casi in cui andò distrutta per combustione mezza della superficie, la morte avviene dopo 64-82 ore e se la bruciatura si limita a un ottavo dopo 92 ore (Weidenfeld). Esito letale possono avere anche le scottature di primo grado, se si estendono a due terzi della superficie del corpo. La morte avviene talora entro 24-48 ore dopo la lesione, preceduta da collasso e sopore, mentre la temperatura del corpo è diminuita e il polso si è fatto piccolo o appena percettibile; vi sono spesso emorragie dal naso, dalle vie respiratorie e orinarie.

I patologi si sono domandati, perchè sopravvenga la morte in seguito a *bruciature localizzate,* quando anche non sia lesa che la pelle e tutti gli organi essenziali della vita siano rimasti integri.

A questo proposito sono state formulate varie teorie, che si potrebbero raccogliere in quattro gruppi principali (Sacconaghi) e sono: la teoria vaso-paralitica, l'ematica, la trombo-embolica, la tossica;

ma affermeremo col Weidenfeld, che la morte per scottatura è la risultante di molti fattori, pur essendo forse la intossicazione il momento di maggiore importanza.

La *intossicazione* pare determinata da sostanze, che si formano nei punti scottati e che probabilmente non sono altro, che le proteine dei tessuti, denaturate per l'alta temperatura.

A questo proposito occorre ricordare, che oggi si va riconducendo sempre più il quadro della *morte per ustione* a quello della morte per *shock anafilattico.* Questo ravvicinamento si deve alle ricerche sperimentali di Heyde e Vogt, di Alhaique e sopratutto di H. Pfeiffer.

Si è visto che gli animali da esperimento, scottati anche lievemente in più punti, muoiono spesso dopo alcuni giorni in ipotermia; che le cavie rimesse di una prima scottatura, sono più sensibili di cavie mai ustionate ad una seconda lieve ustione, come ha dimostrato Alhaique. Heyde e Vogt dicono che il tessuto omologo ustionato si comporta come tessuto eterologo, cioè di specie diversa, ossia è in grado di sensibilizzare nettamente gli animali alla reiniezione dello stesso tessuto ustionato.

Ad Alhaique è riuscito di sensibilizzare le cavie, iniettandole con siero di cavie scottate, di fronte alla reiniezione dello stesso siero. Parrebbe insomma che, nell'organismo degli animali scottati esistesse un principio anafilattogeno, proveniente dai tessuti attaccati dal calore.

H. Pfeiffer in un'opera recentissima riassume quanto si sa su questo argomento. Egli congloba il quadro dei sintomi generali da ustione con quello della anafilassi, dell'avvelenamento peptonico, dell'avvelenamento da emolisine, dell'uremia: in tutti questi casi si ha a fare con vere *tossicosi da disintegrazione proteica,* poiche sempre l'agente tossico è rappresentato da prodotti di disintegrazione della molecola proteica, che si accumulano nell'organismo, o perchè fabbricati in eccesso o perchè ritenuti per difetto di eliminazione (uremia).

La comunanza patogenetica spiega in tutti questi casi la somiglianza dei sintomi.

Sacconaghi riassume le principali alterazioni, che si riscontrano negli individui morti in seguito a scottature, nel seguente modo: iperemia generale venosa degli organi interni, alterazioni morfologiche degli eritrociti ed emoglobinemia, aumento numerico dei corpuscoli rossi nell'unità di massa sanguigna, formazioni trombo-emboliche, alterazioni parenchimatose degli organi in genere, desquamazione dell'endotelio vasale, alterazioni parenchimatose dei reni ed altre ancora, che potrebbero essere di natura secondaria.

Quanto si è detto più sopra si riferisce alla morte per scottatura, prima che si manifestino suppurazioni ed altri fenomeni secondari dovuti ad altre cause.

II. — Il freddo come causa di malattia.

1. *Raffreddamenti dell'ambiente.* — L'uomo sano può indifferentemente sopportare temperature molto basse. I viaggiatori polari si trovano spesso esposti a temperature di — 50°, senza che abbiano a soffrirne, purchè si possano riparare con vestimenta adatte e si nutriscano abbondantemente. In tal modo si riducono al *minimum* le perdite di calore; col nutrimento si compensa il calore perduto e la temperatura del corpo non scende sotto la norma.

Ma la vecchiaia, l'infanzia, la miseria, lo strapazzo, l'alcoolismo, l'insufficienza dei vestiti rendono l'uomo assai più sensibile alle basse temperature e casi mortali di assideramento sono stati registrati, anche quando la temperatura dell'ambiente era scesa solo di pochi gradi sotto zero. L'umidità ed il vento favoriscono l'azione del freddo mentre nell'aria secca e calma le basse temperature sono assai meglio sopportate.

Si crede in generale, che la morte per assideramento avvenga per paralisi del sistema nervoso centrale, in seguito a congestione degli organi interni (cervello, midollo allungato, polmoni), cagionata dalla contrazione persistente di tutte le arterie periferiche. Nel cadavere non si rilevano speciali alterazioni degli organi. Il sangue è alterato anche in vita; si ha diminuzione degli eritrociti e dell'emoglobina.

Il *raffreddamento* anche leggero del corpo, può essere causa diretta o predisponente di alcune *malattie*, che diconsi reumatiche.

I venti freddi, il passaggio da temperature elevate a quelle più basse, la umidità intensa del terreno, delle vestimenta, i climi umidi tropicali in cui vi sono, durante brevi periodi dell'anno, forti abbassamenti di temperatura dell'aria, rappresentano le cause più comuni di raffreddamento.

I medici hanno sempre attribuito una speciale importanza alle cause reumatizzanti, quali *momenti eziologici di molte malattie,* ma non ci è noto con esattezza, quale sia il valore reale di queste cause, sebbene le osservazioni cliniche di tutti i giorni ci mostrino che infezioni, quali per es. la polmonite crupale o l'influenza, possono insorgere dopo un brusco raffreddamento della pelle; che malattie croniche dei bronchi e degli intestini si riacutizzano per il passaggio da ambienti caldi ad ambienti freddi; che le perfrigerazioni cutanee hanno molta

influenza nell'artritismo, ecc., dimodochè non si può escludere un nesso causale tra questi fenomeni.

Gli esperimenti sugli animali, che si trovano numerosissimi nella bibliografia, non illustrano sufficientemente questo argomento. Fra le prime ricerche sono quelle del Pasteur sul carbonchio. Egli sperimentò sugli uccelli, che in condizioni normali sono refrattari al bacillo del carbonchio, mentre si ammalano dopo l'inoculazione dei bacilli, se sono stati artificialmente raffreddati. Egli spiegava questo fatto semplicemente così, che i bacilli suddetti, i quali male si sviluppano a 42° (temperatura degli uccelli normali) si moltiplicano poi bene quando gli uccelli siano raffreddati. Questa spiegazione non è molto soddisfacente nè applicabile all'uomo e ad altri bacteri. Wagner e Trapeznikoff credono, che il raffreddamento produca una diminuzione delle attività fagocitarie dei leucociti e con ciò spiegano come raffreddamenti locali possano predisporre alle infezioni. Tromsdorf trovò invece diminuito il potere bactericida del siero negli animali raffreddati.

Inoltre si ammette, che, per i raffreddamenti e le consecutive vasocostrizioni della cute, si stabiliscano iperemie antagonistiche nei visceri e queste iperemie siano il punto di partenza di processi flogistici o predispongano alle infezioni. Il concetto di un antagonismo vasomotorio tra cute e visceri fu illustrato specialmente da Heidenhain con misurazioni della temperatura della cute e delle parti profonde del corpo, durante gli eccitamenti dei nervi sensibili.

Se in un animale curarizzato si sospende la respirazione artificiale, in modo da produrre asfissia, si può vedere, che mentre i vasi cutanei della testa, delle orecchie e delle estremità si dilatano, quelli dell'intestino, della milza, dei reni e dell'utero si contraggono considerevolmente (Dastre e Morat). Tuttavia, come osserva il Luciani, questa specie di antagonismo tra i vasi superficiali e profondi non va inteso in un senso troppo assoluto, e gli esperimenti in proposito non sono così definitivi, da far accettare senz'altro la suddetta teoria.

Secondo i numerosissimi esperimenti di Galeotti, sussisterebbe invece un parallelismo tra la situazione vasomotoria della cute e quelle dei polmoni. Le perfrigerazioni cutanee produrrebbero vasocostrizione polmonare e tale disturbo circolatorio avrebbe un nesso eziologico con lo sviluppo di malattie bronco-polmonari, che l'esperienza indubbiamente dimostra collegate all'azione del freddo.

Sul modo di agire della *iperemia post frigore* nel facilitare l'attecchimento dei germi infettanti sappiamo ancor meno. Secondo alcuni

è il trasudato interstiziale che si produce nella iperemia, che si presta bene, come terreno di coltura, allo sviluppo dei bacteri, che altrimenti non potrebbero moltiplicarsi; ciò varrebbe specialmente per le mucose, in cui l'iperemia produce un trasudato siero-mucoso assai adatto (come molte osservazioni microscopiche dimostrano) allo sviluppo dei bacteri ed in ispecie dei cocchi piogeni.

Secondo altri infine nelle iperemie arteriose di lieve grado, da semplice vasodilatazione, i leucociti, trasportati dalla veloce corrente sanguigna, non hanno modo di uscire per diapedesi dai vasi e d'infiltrarsi negli interstizi dei tessuti per uccidere, con la fagocitosi, bacteri, che vi siano penetrati. Così questi bacteri si moltiplicano e producono la malattia.

In altri casi le perfrigerazioni improvvise producono alterazioni rapide nel metabolismo cellulare delle parti raffreddate e conseguentemente del ricambio in genere: talvolta vi è una sospensione brusca delle attività delle ghiandole sudoripare e ristagno dei materiali, che esse dovrebbero eliminare. Allora le conseguenze del raffreddamento dovrebbero considerarsi come dipendenti da un'autointossicazione e questo è probabilmente il caso delle malattie renali, che talvolta si producono dopo un raffreddamento improvviso.

2. *Azioni locali del freddo. Congelamenti.* — Molti esperimenti dimostrano, che, se negli animali inferiori, il congelamento può essere impunemente sopportato dalle cellule dei loro tessuti, negli animali superiori, quando l'acqua delle cellule si sia una volta trasformata in ghiaccio, l'architettura dei protoplasmi è per sempre perduta e le cellule, dopo il disgelo, sono morte.

Se dunque una parte del nostro corpo è *veramente congelata*, essa cade sicuramente in necrosi. Ma, anche senza che si raggiunga una vera congelazione, anche quando la temperatura dell'ambiente non scenda sotto zero, le azioni locali del freddo possono cagionare gravi alterazioni nei nostri tessuti, alterazioni che, impropriamente, si seguitano a chiamare *congelamenti.* Condizioni che coadiuvano la bassa temperatura dell'ambiente nel produrre i congelamenti sono il vento e l'umidità, e, da parte dell'organismo, essere qualche parte del corpo mal coperta o scoperta, l'immobilità, gli ostacoli alla circolazione periferica (calzature strette, compressioni prodotte da vestimenta) la debolezza generale, l'insufficienza del cibo, in breve tutte le condizioni sfavorevoli per una ricca irrigazione sanguigna.

Le parti, che più frequentemente vanno incontro ai congelamenti, sono quelle che si trovano d'abitudine scoperte, come il naso e le orecchie, o che sono più lontane dal cuore, come le mani ed i piedi.

Nella nostra recente guerra i casi di congelamento, fra le truppe operanti anche in luoghi dove il freddo era poco intenso, ma congiunto ad umidità (Carso, zona di Plava, ecc.) furono assai frequenti; alcuni reparti, nel periodo invernale, hanno inviato agli ospedali perfino il 50 % dei loro combattenti di prima linea. Nei soldati in trincea, le parti del corpo esclusivamente colpite da congelamento, furono i piedi, mentre la proporzione delle altre estremità è del 0,1 %.

Clinicamente le congelazioni si distinguono in *tre gradi:*

Nelle congelazioni di *primo grado* vi è eritema, tumefazione, diminuzione della sensibilità e più tardi senso di formicolìo e lieve dolore. In quelle di *secondo grado* vi è sollevamento dell'epidermide, formazione di vescicole, edema, infiltrazione del derma, ulcerazioni. Quelle di *terzo grado* finiscono con la mortificazione della pelle e dei tessuti sottostanti e vi può essere anche gangrena totale d'un membro e amputazione spontanea di esso (Grant).

Le nostre conoscenze sulla patogenesi dei congelamenti si sono oggi notevolmente estese per opera dei medici militari, che hanno studiato con cura queste malattie chirurgiche, causa di tante mutilazioni fra i nostri combattenti.

Nella ricca bibliografia della chirurgia di guerra troviamo un lavoro del Bonomo, illustrato da molti casi clinici e da microfotografie e radiografie.

Secondo il Bonomo la *teoria vasale* spiega tutto il quadro dei congelamenti, per riguardo tanto al meccanismo patogenetico, quanto ai fenomeni clinici e anatomopatologici.

Il primo fatto di un congelamento è uno spasmo delle piccole arterie, che è tanto più forte quanto più le arterie sono piccole e superficiali. Questo spasmo è cagionato dall'azione diretta del freddo sulle tuniche muscolari delle arterie, e non dipende da azioni riflesse.

Il primo stadio di spasmo è seguito poi da dilatazione paralitica dei vasi, da stasi, e infine da necrosi delle parti, necrosi che può divenire gangrena, per consecutiva infezione bacterica. Nel congelamento non vi sono fatti infiammatori primitivi, l'infiammazione si stabilisce più tardi come fenomeno reattivo, e, nei casi in cui vi è mortificazione dei tessuti, si forma una *zona infiammatoria delimitante,* che serve ad isolare e infine separare e distaccare le parti necrotizzate, e a riparare la perdita di sostanza con una cicatrizzazione.

Nei vasi si producono alterazioni strutturali microscopiche, che di recente sono state studiate da Tizzoni e De Angelis. Le lesioni pri-

mitive hanno origine nell'apparecchio elastico, che rapidamente si gonfia, si spezzetta e si distrugge. In seguito si altera la tunica muscolare, ove ha luogo una necrosi delle fibrocellule. Vi è anche ingrossamento dell'intima con neoformazione di tessuto, e una vera endoarterite deformante, con tendenza alla necrosi. Le vene presentano infiltrazioni sierose ed ematiche delle loro pareti.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

Intorno al colpo di calore e al colpo di sole si consulti:

Scagliosi, *Virchow's Archiv*, vol. 165 (contiene molta bibliografia).

Herford, *Deutsche med. Wochenschr.*, 1900 (sono descritti alcuni casi di morte per insolazione con le relative autopsie).

Hiller, *Der Hitzschlag auf Menschen, Bibliothek von Coler*, vol. 14 (è il lavoro più completo sull'argomento).

Castellari e Chalmers, *Manual of tropical medicine*, II ediz., 1913.

Per ulteriori dati bibliografici su questi argomenti vedi: *Patologia del calore*, vol. II.

Intorno alle scottature si consulti:

Salvioli, *Virchow's Archiv*, vol. 125.

Welti, *Ziegler's Beiträge zur pathol. Anatomie*, vol. IV, 1889.

Wilms, *Mittheilungen aus den Grenzgebieten der Med. und Chirurgie*, VIII.

Sacconaghi, *Lo Sperimentale*, Firenze, anno 55 (contiene la bibliografia fino al 1900).

Weidenfeld, *Arch. f. Dermat. und Syphilis*, vol. 61.

Heyde u. Vogt, *Zeitsch. f. d. ges. exper. Med.*, vol. 1, 1913.

Alhaique, *Patologica*, 15 ag. 1912.

H. Pfeiffer, *Das Problem des Verbrühungstodes, Hötzel*, Wien 1913.

Sull'azione del freddo vedi:

Pasteur, *Bulletins de l'Acad. de Med.*, 1878.

Wagner, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1890, vol. II.

Trapeznikoff, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1891, vol. V.

Lipari, *Il Morgagni*, 1888.

Stefani, *Archives italiennes de biologie*, 1895, vol. XXIV.

Nansen, *Fra ghiacci e tenebre*, trad. ital.

Tirelli, *Annali di Freniatria*, vol. XI.

Sui congelamenti tutta la bibliografia antica e moderna è raccolta dal Bonomo, *Giornale di medicina militare*, LXVI, 1918, f. IX, p. 757.

CAPITOLO IV.

La luce, l'energia radiante e l'elettricità quali cause di malattia.

I. — Luce.

La *luce solare* esercita un benefico influsso sulla maggior parte degli organismi animali. Solo per poche specie, abituate a vivere nell'oscurità delle acque profonde o delle grotte, o per gli animali notturni, la luce solare, anche diffusa, ha un effetto sfavorevole o dannoso.

Per l'uomo la luce solare è uno dei fattori più importanti di salute e d'igiene e l'esperienza insegna, che la mancanza di questo importante fattore contribuisce alla predisposizione verso alcuni stati morbosi (anemia, tubercolosi e scrofola, cretinismo).

La luce solare è oggi uno dei più importanti mezzi di cura (*elioterapia*) e a questo proposito vanno ricordate le scoperte del Finsen e della sua scuola, per la cura di molte malattie della pelle. Adesso il così detto *bagno di sole* si usa con vero successo per la cura di varie malattie e specialmente della tubercolosi chirurgica.

D'altra parte la luce solare e la luce prodotta da apparecchi elettrici possono provocare alterazioni o vere malattie degli occhi e della cute. Come si dirà meglio tra poco, una sorgente luminosa è tanto più dannosa, quanto più contiene raggi ad onde corte e specialmente i cosidetti raggi ultravioletti. Le lampade ad arco e sovra tutto le lampade elettriche a mercurio, sono le più dannose, e non di rado per queste azioni soffrono gli operai, dediti al lavoro notturno nelle officine, illuminate vivamente con tali lampade. Le malattie oculari, prodotte dalla luce, possono essere congiuntiviti acute o croniche, la retinite pigmentaria, la coroidite.

Gli effetti della luce solare sulla cute si riscontrano facilmente nelle persone, che stanno per molte ore esposte al sole, quando l'aria è pura e scevra di vapori. È specialmente negli alpinisti che salgono montagne coperte di neve, che questi effetti sono più gravi, poichè sembra che la neve rifletta i raggi ultravioletti e così intensifichi l'azione dell'illuminazione diretta del sole. In genere si produce un *eritema solare*, più o meno grave, ma talvolta si hanno anche veri eczemi, o quella malattia detta *idroa estivale*. Al tutto analogo all'e-

ritema solare è l'*eritema fotoelettrico*, prodotto specialmente dalle lampade a mercurio.

Molte ricerche istologiche sono state fatte dagli autori della scuola del Finsen, dal Moeller e da molti altri, sulla cute esposta a queste azioni luminose. L'iperemia è un fatto fondamentale e ad essa sussegue un vero stato infiammatorio, con formazione di essudato sieroso, diapedesi di corpuscoli bianchi e rossi, alterazioni degenerative e perfino necrotiche dei fasci connettivali e degli epiteli.

Notevole è anche la pigmentazione della cute, che sussegue a ripetute e lunghe esposizioni alla luce. Questa pigmentazione ha luogo non solo per neoformazione di cromatofori, ma anche per uno spostamento dei cromatofori preesistenti, i quali tendono ad accumularsi nei luoghi illuminati.

La pigmentazione ha probabilmente un significato protettivo, poichè i raggi attivi sono assorbiti dai cromatofori, e così viene loro impedita un'ulteriore azione sugli strati cellulari più profondi.

Molte ricerche sono state fatte per decidere quali, dei vari raggi dello spettro, siano più dannosi per i tessuti, e si può ormai concludere, come sopra si è accennato, che i raggi chimici, e specialmente gli ultravioletti, sono quelli a cui si debbono le alterazioni cellulari. Ai raggi ad onda più lunga (verde, giallo, arancio e rosso) non si deve ascrivere alcuna azione nociva.

Si è constatato che i raggi ultravioletti (prodotti da una lampada a mercurio di quarzo) uccidono in pochi secondi bacteri, protozoi, epiteli a ciglia vibratili, leucociti. In un tempo un po' più lungo possono uccidere piccoli animali, larve, girini, ecc. e alterare profondamente i tessuti degli animali superiori e dell'uomo.

È da notare però, che i raggi ultravioletti hanno pochissima capacità di penetrazione e che sostanze organiche o minerali di svariata natura possono assorbirli completamente: è così assai facile la difesa della cute (veli, pomate, nerofumo, ecc.). Per gli occhi bastano occhiali di vetro o di cristalli di qualsiasi, specie, anche se non colorati, poichè attraverso ad essi non passano i raggi ultravioletti: gli occhiali di quarzo invece, che sono facilmente attraversati da questi raggi, non costituiscono alcuna protezione.

Molto si è discusso sul meccanismo d'azione dei raggi ultravioletti sovra i protoplasmi viventi. Si crede ora, che, per opera di questi raggi, si produca nelle molecole delle sostanze irradiate una perdita di elettroni (negativi): queste molecole acquisterebbero perciò una carica elettrica positiva, accrescendosi così la loro affinità chimica verso sostanze elettronegative e specialmente verso l'ossigeno (Thom-

son). L'effetto dannoso dei raggi ultravioletti si ridurrebbe dunque ad un eccesso di ossidazione, che, secondo lo Schlaepfer, avrebbe principalmente luogo sui lipoidi che, come è noto, sono costituenti fondamentali di tutti i protoplasmi.

Qualche parola ancora su di un fenomeno assai interessante, che recenti esperimenti hanno messo in evidenza (Raab, Toppeiner), e cioè che l'azione deleteria della luce è rafforzata da certe sostanze dette *fotodinamiche*.

Tra queste sostanze (che appaiono fluorescenti alla luce solare) le principali sono: l'eosina, l'eritrosina, la clorofilla, l'ematoporfirina. Soluzioni diluitissime di esse uccidono in breve tempo, *se esposte alla luce*, protozoi, epiteli vibratili, leucociti, bacteri, eritrociti. Viale trovò che anche i girini di rana, esposti al sole in soluzioni d'eosina al 0,005 ‰, morivano in un paio d'ore, mentre vivevano benissimo se tenuti nello stesso liquido all'oscuro.

È da notare anche, per la patologia, che vi sono malattie il decorso delle quali è peggiorato dall'azione della luce, assai probabilmente per la presenza di sostanze fotodinamiche. Così il *fagopirismo* delle greggi, l'*idroa estivale* dell'uomo e forse anche l'eritema della pellagra. Anche nel decorso di certe avitaminosi sperimentali è stata constatata un'azione nociva, combinata di luce e sostanze fotodinamiche.

Molte ipotesi sono state fatte per spiegare questi fenomeni; la più probabile è che le sostanze fluorescenti affrettino e intensifichino i processi ossidativi (secondo alcuni per formazioni di perossidi; Straub) che già i raggi luminosi provocherebbero. Prove di ciò sarebbero le seguenti:

1.° che l'azione fotodinamica non si verifica nell'assenza di ossigeno;

2.° che le sostanze fluorescenti e la luce accelerano l'ossidazione di sostanze chimiche ben definite come l'aldeide salicilica e il pirogallolo.

II. — Raggi di Roentgen e sostanze radioattive.

Il potere deleterio dei raggi di Roentgen sui tessuti organici è assai spesso provato dai radiologi, che, trascurando le opportune precauzioni, subiscono alterazioni gravi della cute in varie parti del corpo: dermatiti, ulcerazioni, estese necrosi. Effetti più lievi, dovuti a esposizioni brevi e di minore intensità, sono eritemi, perdita dei peli, anomalie pigmentarie.

In generale tutti questi disturbi sono preceduti da un arrossamento, che compare entro le 24 ore e che poi sparisce. A questa reazione precoce sussegue un periodo di latenza di circa 15 giorni (Rieder) e finalmente si ha la comparsa dei fenomeni più gravi. Questi durano 6-8 settimane e poi, se l'individuo non si espone più all'azione dei raggi, cominciano i processi di riparazione e di cicatrizzazione. Invece, se l'azione dei raggi si ripete, le cicatrici si riaprono, le unghie e i peli si alterano e cadono e nella cute si riscontrano sclerodermie, teleangettasie e atrofia profonda.

Non raramente è stato constatato lo sviluppo di un cancro nelle ulceri da raggi Roentgen (Unna, Lassar, Riehl).

Le osservazioni istologiche, fatte in queste alterazioni della cute, sono numerosissime e si è visto così, che gli elementi che più soffrono per azione dei raggi sono gli epiteli ed i vasi. I primi subiscono vacuolizzazioni, rigonfiamento idropico, alterazioni gravi del nucleo: i vasi mostrano rigonfiamento delle pareti, trombosi diffuse delle reti capillari, endoarteriti obliteranti. Non raramente a questi processi si uniscono fenomeni attivi di moltiplicazione cellulare, da parte degli elementi connettivali, e formazione di cellule giganti.

Come è naturale, l'azione dei raggi Roentgen è stata largamente sperimentata sugli animali, e si è visto non solo che i vari raggi provenienti o dallo stesso tubo o da tubi di varia durezza hanno un differente potere di penetrazione, ma anche che la suscettibilità di fronte alla stessa specie di raggi, cambia moltissimo da tessuto a tessuto. Gli elementi più sensibili sono quelli del sangue e degli organi emopoietici (Heineke, Linser e Helfer, Brigante Colonna), poi vengono le cellule sessuali, e qui sono da notare le importanti osservazioni, fatte da Albers-Schoenberg e ripetute da molti altri, sulla azospermia prodotta nei conigli dai raggi di Roentgen.

Anche nell'uomo l'irradiazione dei testicoli può produrre azospermia (Brown e Osgvod) e nella donna l'irradiazione del ventre cagiona alterazioni mestruali e probabilmente impedisce la gravidanza (De Courmelles, Lengfellner).

Azione somigliante a quella dei raggi Roentgen hanno le sostanze radioattive, il radio, l'emanazione di radio, il mesotorio, ecc. In genere sono i raggi β e γ che agiscono.

Le alterazioni sulla cute esposta alle sostanze radioattive compaiono un po' prima che quelle provocate dai raggi Roentgen, ma sono della stessa natura: si tratta cioè di alterazioni degenerative ed infiammatorie. Più sensibili sono gli organi emopoietici, poi le cellule seminali del testicolo, poi gli epiteli secernenti, gli endoteli vasali, gli epiteli delle sierose.

Secondo Neuberg e Wohlgemuth, certe alterazioni cellulari sarebbero dovute alla proprietà, che hanno alcune radiazioni (probabilmente i raggi α) d'attivare i fermenti autolitici dei tessuti.

I piccoli animali, sottoposti alla irradiazione col radio o alla inalazione di emanazione, possono rapidamente morire, per alterazioni dei vasi, del sistema nervoso centrale e forse anche per l'accumularsi di prodotti tossici del ricambio (London, Danysz, Bouchard, Curie e Balthazard).

Non possiamo chiudere questo paragrafo senza accennare al trattamento dei tumori maligni e di altre malattie gravi e mortali per mezzo dei raggi Roentgen e delle sostanze radioattivive. Si fondarono da principio su questi mezzi di cura le più grandi speranze e si ammise anche, che l'energia radiante esercitasse una specifica azione distruttiva proprio sulle cellule di natura patologica (epiteli dei carcinomi, cellule sarcomatose: Perthes, Herxheimer), mentre gli elementi connettivali, meno sensibili, potrebbero essere stimolati ad un'attività riparatrice.

Le osservazioni cliniche ci fanno oggi ritenere come efficaci questi mezzi curativi per il lupus e per i cancroidi cutanei (epiteliomi). Ma per i cancri della mammella, dell'utero, della lingua, dell'ano, assai poco si può sperare dalle irradiazioni di qualsiasi genere e comunque fatte: talvolta anzi la malattia si affretta e si aggrava. Anche gli esperimenti sui carcinomi sperimentali dei topi, fatti con il mesotorio non hanno avuto che risultati negativi (Pentimalli).

I raggi Röntgen sono stati pure usati per la cura della leucemia (Wendel, de la Camp, Krause ed altri), e si sono avuti frequenti e rapidi miglioramenti, ma non si può parlare di guarigione definitiva.

III. — Elettricità.

Possono esercitare effetti deleteri sugli organismi le *correnti elettriche* e le *scariche elettriche.*

Le correnti elettriche hanno diverse influenze a seconda della loro intensità, dipendente sovratutto dall'altezza del potenziale, applicato al corpo vivente, e a seconda del loro tipo, se continue o alternate, e queste ultime a seconda del loro periodo.

Deboli correnti galvaniche od indotte hanno, come è ben noto, differenti azioni stimolatrici sui protoplasmi viventi. Queste correnti si usano largamente nell'arte salutare e di esse si occupa tutta una dottrina: l'*elettroterapia.*

Se poi si applicano correnti costanti di una certa intensità, su punti ravvicinati di uno stesso tessuto vivente e specialmente se si usano elettrodi metallici, invece che elettrodi impolarizzabili, si riscontrano alterazioni profonde dei tessuti, dipendenti da reazioni elettrolitiche e, in ultima analisi, dalla attività chimica dei ioni, che si liberano dagli elettrodi medesimi. Queste alterazioni hanno in genere un carattere distruttivo, ed è perciò che fu usata per qualche tempo in medicina la cosidetta *elettropuntura* con lo scopo appunto di distruggere tessuti patologici (tumori, granulomi, ecc.).

Fra i primi studi sperimentali riguardanti le alterazioni provocate da deboli correnti costanti ricordiamo quelli di Galeotti sugli epiteli in rigenerazione delle salamandre: si constatarono fenomeni degenerativi di vario tipo e interessanti modificazioni dei processi cariocinetici. Molte altre osservazioni di questo genere furono fatte su vari tessuti da Kuttner, Perregaux, Fischel ed altri, i quali constatarono, negli epiteli, rigonfiamento idropico, vacuolizzazioni, colliquazioni, scomparsa del nucleo; nei connettivi rigonfiamento dei fasci collogeni; nei muscoli degenerazione cerea.

Correnti costanti di grande intensità possono produrre la morte immediata; è noto infatti che queste correnti sono usate in America come mezzo di esecuzione capitale.

I casi poi di fulminazione accidentale per tali correnti sono tutt'altro che rari, data la grande estensione che hanno le linee elettriche ad alta tensione: si tratta di individui che imprudentemente toccano i fili, o di fili che, rompendosi, cadono su persone sottostanti.

Gli effetti di forti correnti, oltre che dal voltaggio nei punti ove i conduttori sono applicati, dipendono anche dalla situazione di questi punti. Si sono visti effetti mortali con tensioni di 65 volts. Secondo Jellinek tensioni di 100-150 volts sono già pericolose, e tensioni sopra 500-1000 volts generalmente mortali.

Sulle cause di morte per forti correnti si trovano, nella bibliografia, numerosi lavori, dei quali i più importanti sono quelli di Battelli, di Kratter, di Jellinek. Talvolta nei cadaveri non si riscontrano alterazioni di sorta e allora si crede che la morte sia avvenuta per paralisi respiratoria di origine centrale (Kratter). Talvolta si possono osservare solo lesioni interne e specialmente emorragie parenchimali estese o puntiformi, alterazioni dei corpuscoli rossi (Rollet) e delle cellule nervose gangliari (Wendt). Assai spesso si riscontrano alla superficie del corpo combustioni e scottature, dovute ai fenomeni calorifici, che accompagnano le scintille elettriche.

Se la morte non è immediata, susseguono fenomeni morbosi diversissimi, che si manifestano subito o a più lunga scadenza. In genere vi è da principio uno stato di *shock* o di collasso, a cui possono seguire disturbi nervosi di svariatissima natura, disturbi circolatori, renali (albuminuria), epatici (ittero), ecc.

Le correnti alternate sono più o meno pericolose a seconda della tensione e del periodo. Tanto più lungo è il periodo tanto più gravi sono gli effetti della corrente. Molto pericolose sono le correnti con meno di 50 interruzioni al secondo. Invece le correnti ad alta frequenza sono innocue (correnti di Tesla), anche se la tensione è molto elevata.

D'Arsonval fece questa importante scoperta e fu il primo ad usare tali correnti in elettroterapia. La ragione di ciò è probabilmente questa. Le correnti elettriche agiscono sui tessuti viventi in forza degli spostamenti dei ioni che esse provocano, spostamenti che però sono relativamente lenti, a causa dei sepimenti semipermeabili e degli attriti dipendenti dalle particelle colloidi. Quando il ritmo delle inversioni del potenziale è molto veloce, i ioni non possono seguirlo e quindi non si spostano più entro i tessuti; perciò non si stabilisce entro i tessuti stessi una differenza di potenziale e quindi non ha luogo alcun effetto elettrico.

Per riguardo alla *fulminazione* ricorderemo anzitutto le classiche ricerche del Fontana, pubblicate intorno al 1780, ricerche che vennero completate nel 1880 da Nothnagel: questi stabilì, che gli stati patologici prodotti dal fulmine, non sono punto diversi da quelli dati dalle scariche di una potente bottiglia di Leida.

La via che il fulmine percorre nel corpo si rende spesso visibile dalle linee di bruciatura da esso prodotte. Sono parimenti caratteristiche le cosidette *figure di fulminazione*, che si vedono sulla pelle dei colpiti. Jellinek circoscrive gli effetti morbosi del fulmine nelle seguenti alterazioni: combustioni di diverso grado della pelle, figure di fulminazione, emorragie cutanee, emorragie dei genitali, deliquio, sordità prolungata, disturbi visivi, mania, paresi o paralisi di differenti gruppi muscolari, parestesie, disuria e talora gravi disturbi respiratori. Fra tutti questi fenomeni uno dei più importanti è la paralisi dei nervi o del sistema nervoso centrale. La morte sarebbe determinata, secondo Jellinek, dall'aumento del liquido cerebro-spinale e dalla compressione del midollo spinale. Talora i colpiti dal fulmine soccombono in seguito a commozione cerebrale per traumatismo (caduta).

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

Sugli effetti della luce vedi:

Mitteilungen aus Finsen's med. Leichtinstitut in Kopenhagen. Fischer, Jena 1900-1908.

MOELLER, *Biblioteca Medica,* 1900, II, fasc. 8.

TORRACA, *Intern. Monatsschr. f. Anat. u. Phys.,* 1913, vol. XXX e *Arch. f. Entwiek. der Org.,* 1914, vol. XL.

GRAETZ, *München med. Woch.,* 1904 (è un articolo per i medici molto istruttivo sulle proprietà dei raggi provenienti da differenti sorgenti luminose).

BOUCHARD, *Traité de radiologie médicale,* Paris 1904.

LEREDDE e PAUTRIER, *Phototherapie et Photobiologie,* Paris, Masson.

Sui raggi ultravioletti, vedi:

GALEOTTI, *Ann. de l'Inst. Pasteur,* vol. XXX, n, 2.

SCHLAEPFER, *Pflüger's Archiv,* 1906, vol. 114.

Sulle sostanze fotodinamiche, vedi:

v. TAPPEINER e RAAB, *Münch. Med. Woch.,* 1900.

v. TAPPEINER, *Deutsche med. Woch.,* 1904.

VIALE, *Archives italiennes de Biologie,* vol. 67, 1918.

Sui raggi Roentgen, vedi:

RIEDER, *Münch. med. Wochenschr.,* 1898, p. 101 e 773.

UNNA, *Fortschr. an dem Geb. der Roentgenstrahlen,* 1904, vol. VIII.

VENEZIANI, *Centr. f. Phys.,* 1904, vol. XVIII, p. 130.

LINSER e HELBER, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.,* 1905, vol. 43, p. 479.

ALBERS SCHOEMBERG, *Münch. med. Wochenschr.,* 1903, n. 43.

DANYSZ, *C. R. de l'Acad. des Sc.,* 1903, p. 461.

BOUCHARD, P. CURIE e BALTHAZARD, *C. R. de l'Acad. des Sc.,* 1904.

PENTIMALLI, *Ziegler's Beiträge,* vol. 59, 1914, p. 674 (vi si trovano molte indicazioni bibliografiche nel trattamento dei tumori con sostanze radioattive).

Sull'elettricità, vedi:

GALEOTTI, *Ziegler's Beiträge,* 1893.

KUTTNER, *Berl. klin. Wochenschr.,* 1889, n. 45, 47.

KRATTER, *Der Tod durch Elektrizität; Deuticke,* Lipsia 1896.

D'ARSONVAL, *Traité de Path. gén. de Bouchard.* Masson, Paris 1895, vol. I, p. 645.

NOTHNAGEL, *Virchow's Archiv,* 1880, vol. 80.

JELLINEK, *Wiener klin. Woch.,* 1901-1906 (contiene molta bibliografia); *Zeitschr. f. Klin. Med.,* vol. 49; *Virchow's Arhiv,* vol. 170 (contiene molte notizie di anatomia patologica).

BATTELLI, *Revue de la Suisse Romande,* anno XXII, *Journal de Physiol. et de Pat. gén.,* 1902.

CAPITOLO V.

Agenti chimici quali cause di malattie.

A tutti è noto, che molte sostanze chimiche possono esercitare azioni deleterie sugli organismi, poichè o alterano grossolanamente la composizione chimica delle molecole protoplasmatiche o, distruggendone la complessa e delicata architettura, che è base di tutte le funzioni della vita, impediscono lo svolgersi di queste funzioni.

Nei trattati, le sostanze chimiche, capaci di produrre malattie, si sogliono distinguere in *sostanze caustiche* e in *veleni*. Questa distinzione non ha che un valore pratico, e non si basa che sull'intensità dell'azione d'una data sostanza. Molto spesso ad una forte concentrazione una sostanza agisce come un caustico, ad una concentrazione minore come un veleno.

I. — Le sostanze caustiche.

Le sostanze caustiche sono quelle che, venute in contatto di tessuti animali, ne distruggono l'organizzazione.

In generale si tratta di sostanze, che possono attaccare profondamente le proteine e i loro derivati, e anche le cheratine. Molti caustici infatti esercitano il loro potere distruttore, anche se applicati sulla pelle. Assai frequenti sono i casi delittuosi o accidentali di causticazioni con acidi, con soda, con potassa, con calce, ecc., nella faccia, nelle mani e in altri punti del corpo. Si formano piaghe, talvolta estese e profonde, che rimangono coperte da detriti secchi, ai quali si dà il nome di *escare*. Se l'azione dei caustici è meno violenta, si producono reazioni infiammatorie nel tessuto sano rimasto e cicatrici deformanti. È noto che i caustici venivano largamente usati in medicina, per distruggere tessuti patologici (granulomi, tumori) o per provocare infiammazioni reattive, a scopo revulsivo. Ora l'uso dei caustici, a questo scopo, va sempre più restringendosi.

L'azione dei caustici si può esplicare non soltanto sulla superficie del corpo, ma anche negli organi interni: ciò avviene in casi di delitti per avvelenamento, quando il tossico vien propinato ad alta concentrazione, o per errori, o più spesso, a scopo suicida. Talvolta la morte avviene tanto rapidamente, che non si può ammettere, che il veleno possa esser stato riassorbito e giunga nel sangue e in altri

organi; la morte allora probabilmente si deve a fenomeni di *shock*, o per via riflessa per eccitazioni, che partano dalle superfici lese, o per la rottura dell'organo, su cui il caustico ha esercitato la sua azione distruggitrice.

Il caso più frequente è che il caustico (acidi minerali concentrati, alcali forti, sublimato, ecc.) sia ingerito. Allora la bocca, l'esofago, lo stomaco presentano alterazioni di vario grado, che giungono fino alla disorganizzazione completa. Non rarissimi poi sono i casi, in cui un caustico giunga nel retto, nella vagina e nell'utero, nella vescica, per errori nel liquido adoperato per far clisteri o lavande vaginali od uretrali.

Come è facile comprendere, dolori fortissimi sono i fenomeni preponderanti in queste disgraziate persone, fino a che subentra il collasso e la morte. Se il caustico non fu introdotto in quantità troppo grandi, la sua azione può essere indebolita dal muco, che si trova sulle mucose di rivestimento e può anche avvenire la guarigione completa, con la rigenerazione degli strati cellulari, uccisi dal caustico. Il soccorso del medico può essere preziosissimo con la somministrazione di sostanze, che neutralizzino il caustico che ha agito: così la somministrazione di alcali, in casi di causticazioni con acidi e viceversa.

I caustici sono in genere sostanze liquide, o liquide di per sè, come per es. l'acido solforico, o soluzioni, come per es. una soluzione di sublimato corrosivo. Ma anche sostanze semisolide, come le paste cauterizzanti degli antichi, o al tutto solide, come la cosidetta *pietra infernale*, possono produrre causticazioni. Vi sono anche caustici gazosi, cioè gas venefici ad alte concentrazioni, come il cloro, il bromo, l'ipoazotite, ecc. Questi possono produrre effetti caustici non solo nelle vie respiratorie, ma anche sulla cute e su altre mucose. Vanno qui ricordati i gas vescicatori, usati nella recente guerra e specialmente l'*yprite*, che produce dapprima arrossamento e poi grosse flittene, come avviene nelle scottature.

Le principali sostanze caustiche si possono dividere a seconda della loro azione, come segue:

sostanze disidratanti, che distruggono i protoplasmi, togliendo loro l'acqua: tali sono l'alcool assoluto, il cloruro di calcio, la soda e la potassa caustica, la calce, l'acido fenico anidro e sovratutto l'acido solforico, che agisce però anche per altre ragioni;

sostanze ossidanti, quali l'acido nitrico, l'acido cromico, i sali metallici facilmente riducibili, come il nitrato d'argento (*pietra infernale*);

sostanze fluidificanti, che disciolgono il protoplasma, come le so-

luzioni alcaline (di idrato o di carbonato sodico o potassico), l'ammoniaca, l'acido acetico;

sostanze coagulanti, come i sali dei metalli pesanti, e fra questi sovratutto il sublimato corrosivo e altri sali di mercurio, i sali di rame, di piombo, di zinco, ecc.

II. — I veleni. Tossicologia generale.

Il significato delle parole *veleno* o *tossico* è prettamente biologico; e queste parole si attribuiscono a qualsiasi sostanza che, introdotta in dose sufficiente o formatasi nell'organismo, produca in questo perturbazioni, che possono determinare anche la morte.

1. L'*azione* dei veleni è molto varia; talchè, sottoponendo all'azione di una medesima sostanza tossica organismi di varia natura, alcuni di essi rapidamente muoiono, altri reagiscono e si difendono validamente, altri infine non rimangono per nulla influenzati da questa sostanza. La causa di questo vario modo di comportarsi è insita nella differente resistenza e struttura dei protoplasmi cellulari.

L'*intensità* d'azione di un veleno per un dato organismo è in generale dipendente dalla quantità di questo veleno. Si chiama *dose minima mortale* di un veleno, per un animale, la quantità più piccola, che basta ad uccidere l'animale, in un dato periodo di tempo. Confrontando le dosi minime mortali di varie sostanze tossiche, si può stabilire la *tossicità relativa* di queste diverse sostanze.

Oltre la dose minima mortale, è necessario riconoscere, nello studio di qualsiasi veleno, i diversi fenomeni a dosi diverse. Talvolta questi fenomeni possono essere anche opposti tra loro, a seconda della somministrazione di piccole o grandi quantità di veleno. Così una sostanza tossica, a piccole dosi, può esercitare un'azione eccitante, a dosi più forti un'azione paralizzante o narcotica. Inoltre è noto, che molte sostanze tossiche, usate a dosi convenienti, invece di produrre fenomeni morbosi, servono come medicamenti. Queste dosi sono dette *dosi farmacologiche.* La maggior parte di quei veleni specifici, che sono gli alcaloidi e i glucosidi e molte sostanze aromatiche, sono adoperate in terapeutica come efficaci medicamenti.

Interessa anche osservare il *decorso* di una intossicazione, poichè spesso in questa si succedono *fasi* assai diverse tra loro, che corrispondono o a alla progressiva alterazione di vari organi o centri nervosi, o al grado di questa alterazione. Così, per es., si possono osservare, dopo un'unica introduzione di veleno in un organismo, fasi di eccitazione e fasi di depressione o paralisi.

Si parla d'*azione cumulativa*, quando compaiono manifestazioni tossiche, dopo la somministrazione, anche a lunghi intervalli, di piccole dosi di un veleno, le quali isolatamente non sarebbero capaci di produrre fenomeni morbosi. Dell'azione cumulativa di certi alcaloidi o glucosidi (stricnina, digitalina) debbono tener conto i medici, che somministrano agli ammalati queste sostanze in dosi terapeutiche.

2. *Modo di introduzione del veleno.* — Il potere venefico di uno stesso veleno può essere assai diverso, a seconda del modo, con cui la sostanza tossica è introdotta nell'organismo.

a) *Introduzione attraverso la cute o le mucose.* — La cute, sia per gli strati cornei superficiali, sia per la lieve vernice di sebo, che la riveste, difficilmente può esser traversata da sostanza velenose. Tuttavia le conclusioni di molti autori, che assai si sono occupati di questo argomento, sono spesso contradittorie. Sembra in ogni modo, che sostanze, che si sciolgono nei grassi (guaiacolo, salicilato di metile, ioduro di etile, fenoli, ecc.: Linossier e Lanois) possano attraversare facilmente la cute e produrre effetti farmacologici o anche fenomeni tossici. A tutti è noto come le unzioni mercuriali siano un eccellente mezzo di cura e possano anche produrre idrargirismo se sono eccessive.

b) *Introduzione attraverso i polmoni.* — Vapori e gas inspirati, giungono negli alveoli polmonari e, attraverso gli epiteli di questi, passano nel sangue. I casi più frequenti di avvelenamento per le vie respiratorie sono quelli con l'ossido di carbonio, e questi sono stati più largamente studiati; ma ora la guerra ha introdotto nella patologia medica un altro capitolo su questo argomento, il capitolo cioè dei *gas asfissianti*. I gas più dannoso di tutti, e purtroppo più largamente adoperato, è il *fosgene* (ossicloruro di carbonio), che è così tossico da rendere irrespirabile l'aria che ne contenga il 2,5 per 10.000. Esso produce dapprima un'azione irritante simile a quella del cloro (tosse convulsiva, spasmodica e persistente); e poi, dopo un intervallo di 12-14 ore di relativo benessere, scoppiano fenomeni polmonari gravi: sintomi di broncopolmonite, dispnea imponente, cianosi, edema acuto dei polmoni, collasso e morte. Altri gas tossici, usati a scopo bellico, sono il cloro, il cloroformiato di metile monoclorurato (*palite*) o triclorurato (*superpalite*), il cloruro e il bromuro di cianogeno, i chetoni bromati, la cloropicrina, l'yprite a cui si è già accennato, ecc.

c) *Introduzione per il tubo gastroenterico.* — È questo il modo più frequente di avvelenamento, ma la rapidità e l'intensità di questo dipende da una quantità di condizioni diverse. Anzitutto è da notare, che alcune sostanze, dannosissime se introdotte per via parenterale,

sono innocue se introdotte per la via dello stomaco, giacchè quivi i fermenti digestivi provocano in esse alterazioni tali, da renderle non più tossiche; così i veleni dei serpenti e i glucosidi del gruppo della saponina.

Lo stato della mucosa dello stomaco e dell'intestino è pure una condizione da tenersi in conto. I sali basici di bismuto, per es., che, a mucosa intatta sono perfettamente innocui, possono divenir tossici quando il tubo gastro-intestinale sia alterato per malattia (Meyer e Steinfeld). Differenze notevoli si hanno anche per la presenza o l'assenza di cibi nello stomaco, e si può dire, che, a stomaco vuoto, i veleni agiscono più rapidamente, più lentamente invece quando si mescolano con abbondanti sostanze alimentari ingerite. Queste, specialmente se di natura proteica (latte, uova), possono efficacemente combattere l'azione dei sali dei metalli pesanti, che con essi formano complessi non più riassorbibili.

Sui processi di assorbimento dei veleni per parte della mucosa gastrointestinale, abbiamo scarse e poco sicure nozioni. Nè si sa se o quali veleni possano traversare gli epiteli, oppure se abbia luogo per tutti un riassorbimento interepiteliale (Hoeber).

Quando le molecole tossiche sono poi giunte nel sangue, debbono passare attraverso il fegato, organo che possiede potenti attività svelenatrici, ed anche per questo gli avvelenamenti per la via enterale possono essere meno rapidi e gravi.

d) *Introduzione per via parenterale* (*iniezioni sottocutanee, intraparenchimali, endovenose*). — Questa ha luogo per ragioni d'esperimento e, in rarissimi casi, per delitto o per errore. In questa categoria vanno messi anche i morsi velenosi degli animali. I serpenti infatti, con i loro denti scanalati, inoculano il veleno nei tessuti, come si può fare con una siringa di Pravatz. Gli esperimenti sugli animali hanno dimostrato che la dose minima mortale di qualsiasi veleno è assai più bassa per la via parenterale, che non per la via della bocca. Iniezioni venefiche entro le vene possono avere un effetto letale fulmineo; così con l'acido cianidrico o con il cianuro di potassio.

3. *Difesa dell'organismo contro i veleni.* — Molte sostanze tossiche, penetrate nel sangue o nei tessuti, subiscono per opera di questi certe trasformazioni chimiche, per le quali le sostanze stesse divengono innocue. Tali trasformazioni sono:

a) *Processi di ossidazione.* — L'organismo, che possiede attivissimi mezzi di ossidazione, usa di questi anche per liberarsi dai veleni. Così i solfiti ed i nitriti vengono trasformati in solfati e nitrati innocui (Rabuteau). Gli alcoli, le aldeidi, gli acidi organici vengono

completamente distrutti per ossidazione. I corpi aromatici sono pure in parte ossidati e resi più adatti alla coniugazione.

b) *Processi di coniugazione.* — Si tratta di reazioni sintetiche, che trasformano sostanze tossiche in sostanze innocue. La sede principale di esse sembra che sia il fegato. Le sostanze coniugate passano poi facilmente attraverso i reni e sono così eliminate con l'orina.

Le più importanti coniugazioni sono:

quelle dell'*acido glucuronico* (un prodotto di ossidazione dello zucchero) con sostanze aromatiche o con prodotti alogenati dal benzolo (Baumann e Preusse, Jaffé);

quelle dell'*acido solforico* pure con sostanze della serie aromatica e più precisamente del gruppo del fenolo e dell'indolo. Si formano così gli *eteri solforici*. Per questo si è usato somministrare i solfati nel caso di avvelenamento con acido fenico, con creosoto, ecc. (Baumann), sebbene più recenti esperimenti di Tauber abbiano messo in dubbio l'efficacia di questo antidoto;

quelle *della glicocolla* con acidi aromatici. Si forma così con l'acido benzoico, l'acido ippurico e con l'acido salicilico, l'acido salicilurico.

c) *Processi di scissione idrolitica.* — Si è già accennato che nel tubo gastroenterico, per opera di fermenti proteolitici, sono facilmente distrutte certe proteine tossiche (veleno dei serpenti). Alcuni glucosidi, sono scissi e perciò resi innocui e così pure, per saponificazione, gli alcaloidi che hanno la costituzione di eteri. Assai poco ci è noto però sugli agenti di queste reazioni idrolitiche.

4. *Eliminazione dei veleni.* — Ha luogo per gli emuntori naturali e specialmente per i reni, per il fegato, per l'intestino.

Poichè per i *reni* si eliminano la maggior parte delle sostanze estranee all'organismo, è naturale che anche i veleni, o inalterati o modificati, lascino il corpo per questa via. Essi infatti si ritrovano nelle orine, in genere entro le 24 ore. Ma i sali dei metalli pesanti (mercurio, piombo) e i composti di arsenico assai lentamente sono eliminati, talchè seguitano a trovarsene traccia nelle orine, anche dopo qualche mese dalla loro introduzione nell'organismo.

L'eliminazione per *la parete intestinale* è stata riscontrata in molte ricerche con veleni minerali ed organici, e specialmente con i sali dei metalli pesanti. Così Dixon Mann, in avvelenamenti con piombo, trovò che l'intestino elimina una quantità di metallo 4 o 5 volte maggiore di quella, che si può riscontrare nelle orine.

Il *fegato* è, anche in questo riguardo, un organo difensore contro i veleni che giungono nell'intestino, e su ciò torneremo nel capitolo

sulla fisiopatologia di questo organo. Qui basterà ricordare, che nella bile si ritrovano i sali dei metalli pesanti e i composti dell'arsenico somministrati per bocca.

5. *Antagonismo dei veleni. Antidoti.* — È questo un capitolo assai importante della tossicologia, poichè su esso si basa la cura razionale degli avvelenamenti. Già gli antichi si erano molto occupati di questa cosa, che aveva una grande importanza in tempi, in cui gli avvelenamenti delittuosi erano molto frequenti. Le sostanze destinate ad annullare l'azione dei veleni si chiamavano, e si chiamano ancora, *contravveleni* od *antidoti.*

Distinguiamo due specie d'antagonismo: l'*antagonismo chimico* e il *farmacologico.*

Il primo si basa su reazioni chimiche, di neutralizzazione e specialmente di precipitazione, poichè i veleni allo stato solido non agiscono più. Così un alcali può servire da antidoto per un acido, i solfati per i sali di bario, l'acido tannico per gli alcaloidi, ecc.

L'antagonismo farmacologico si distingue in *diretto* ed *indiretto.* Si dice diretto, quando i due veleni agiscono sugli stessi elementi, ma in senso contrario; così sono antagonisti gli alcaloidi del gruppo della tropina con la muscarina, la pilocarpina, la fisostigmina. Tanto i primi che i secondi agiscono oppostamente su certe terminazioni nervose. La caffeina è antagonista della morfina: ambedue agiscono sui centri nervosi, ma la caffeina eccitando e la morfina deprimendo. Così pure sono antagonisti la stricnina e il cloralio.

Si parla di antagonismo farmacologico indiretto, quando i due veleni agiscono su organi diversi. Così la stricnina e il curaro sono antagonisti, perchè la prima provoca convulsioni, eccitando le cellule delle corna anteriori del midollo spinale, ma il curaro, paralizzando le terminazioni nervose nei muscoli, rende le convulsioni impossibili.

6. *Abitudine ai veleni o mitridatismo.* — Di ciò parleremo ancora a proposito della immunità antitossica. Qui ci limiteremo a notare, che questo fatto, conosciuto fin dall'antichità più remota, non è facile a spiegarsi. Alcuni autori, come Faust e Cloetta, affermano che, negli individui abituati ad un veleno, si stabiliscono delle condizioni per una più facile e pronta eliminazione (arsenico) o distruzione (morfina) del veleno stesso. È da notare anche che, nelle persone abituate a grandi dosi di certi veleni (alcool, morfina), la sottrazione completa di essi può determinare fenomeni morbosi, talvolta anche assai gravi.

7. *Azione dei veleni sulle varie cellule.* — È assai diversa a seconda del meccanismo delle varie intossicazioni e delle funzioni specifiche delle cellule stesse.

Per certi veleni non si riesce a mettere in evidenza alcuna alterazione di struttura delle cellule, su cui ha agito il veleno: in altri casi invece queste alterazioni sono evidentissime e consistono il più spesso in processi degenerativi e necrobiotici dei protoplasmi cellulari. Vedremo più tardi, come certi veleni minerali (fosforo, arsenico) e certe tossine microbiche, producano il rigonfiamento torbido e la degenerazione grassa degli epiteli; altri veleni producono disfacimento granulare, degenerazione ialina, necrosi per coagulazione.

Talvolta la stessa sostanza tossica produce effetti diversi in differenti specie di cellule, e, per esempio, alterazioni degenerative nelle cellule staminali di un tessuto e fenomeni progressivi (migrazioni per movimenti ameboidi, proliferazioni) nelle cellule mesenchimali.

Si hanno allora alterazioni istologiche assai complesse, in cui predominano i caratteri dell'infiammazione.

Sui *corpuscoli rossi del sangue* molti veleni producono una distruzione dello stroma protoplasmatico e l'uscita dell'emoglobina, che resta disciolta nel liquido ambiente. Altri veleni attaccano l'emoglobina, rendendola inadatta al trasporto dell'ossigeno. Così l'ossido di carbonio, che trasforma l'emoglobina in carbossiemoglobina, e molti veleni riducenti (pirogallolo, idrossilamina) e certi sali (clorati, iodati, nitriti), che la trasformano in metaemoglobina.

Sui *vasi sanguigni* alcuni veleni producono modificazioni della contrattilità, o nel senso d'una costrizione (adrenalina, ipofisina, segale cornuta), o di una dilatazione (nitriti, atropina, narcotici): a lungo andare possono poi produrre alterazioni strutturali.

Sul *cuore* alcuni veleni agiscono, modificando le influenze nervose intracardiache od estracardiache e così provocando effetti inotropi, cronotropi, badmotropi e dromotropi negativi e positivi (v. il capitolo sulla fisiopatologia del cuore nel vol. II). Altri veleni, come la veratrina, agiscono sulla muscolatura del cuore.

Sulle *ghiandole* certi veleni producono un'irritazione dell'attività secretoria, come per es., la pilocarpina, la muscarina, la fisostigmina per le ghiandole salivari e per il pancreas, o una sospensione di questa attività come l'atropina per le ghiandole salivari. Altri veleni producono nelle ghiandole (reni, fegato) grandi alterazioni degenerative, tali da diminuirne od annullarne la funzionalità.

Per i *muscoli* si conoscono veleni che hanno un'azione specifica od elettiva e che ne eccitano o modificano le contrattilità. Allora i muscoli striati acquistano la tendenza ad entrare in contrattura, come, per es., avviene sotto l'azione della veratrina, e, secondo Cicconardi, per azione della tossina colerica (crampi muscolari). Altre sostanze

(narcotici) diminuiscono la contrattilità dei muscoli e in forti dosi, come avviene per il cloroformio, provocano una contrattura irreversibile. Infine vi sono veleni (curaro), che interrompono le connessioni nerveo-muscolari e paralizzano i muscoli sottraendoli all'influenza del sistema nervoso.

Nella maggior parte delle intossicazioni, le alterazioni del *sistema nervoso* dominano il quadro patologico, e anzi molti dei disturbi funzionali di vari sistemi vanno riferiti al sistema nervoso.

Questi fenomeni tossici hanno talvolta la loro base in alterazioni strutturali delle cellule dei centri nervosi, alterazioni, che sono state ben messe in evidenza con vari metodi istologici; in altri casi non è possibile riscontrare alcuna lesione di struttura e le alterazioni chimiche, che si producono nei protoplasmi cellulari, sfuggono a qualsiasi indagine microscopica.

Le azioni dei veleni sui centri nervosi sono in qualche caso nel senso di un aumento, o *eccitazione* (così, per es., agisce la stricnina sulle cellule delle corna anteriori del midollo spinale), molto più spesso invece nel senso di una depressione o *paralisi*. Qualche volta l'azione paralizzante si svolge sulle cellule deputate a funzioni inibitrici, cosicchè il risultato è quello di una eccitazione di certi organi o sistemi.

I veleni, che posseggono al massimo grado una azione paralizzante sui centri nervosi si chiamano *narcotici*, e per *narcosi* in genere si intende la temporanea interruzione delle manifestazioni vitali in qualsiasi specie di cellule. Per riguardo poi al sistema nervoso, la narcosi ci si palesa con la perdita della conoscenza, della sensibilità, della motilità, con disturbi della circolazione e della respirazione. Perdurando l'azione narcotica, si arresta infine il respiro e il battito cardiaco e così l'individuo muore.

Alcune volte il periodo della vera narcosi è preceduto da una fase d'eccitazione; nel gatto e nel cavallo la morfina determina uno stato di inquietezza e di agitazione (Harley). Sul meccanismo d'azione dei narcotici v. pag. 77.

8. *Classificazione dei veleni.* — Si sono fatte classificazioni dei veleni secondo vari criteri e cioè secondo la loro natura chimica, o secondo la loro origine, o secondo la loro azione fisiologica. Tutte queste classificazioni sono intieramente artificiali.

Gli unici criteri razionali di classificazione sarebbero quelli, che si fondano sul modo di azione dei veleni, ma per molti di essi tal modo non si conosce.

Il Loew si è occupato molto di questo argomento, e ha voluto for-

mare un sistema naturale dell'azione dei veleni, sistema che in parte noi seguiremo.

Anzitutto però distingueremo, con la maggior parte degli autori, i veleni in *esogeni*, cioè veleni estranei all'organismo e che vengono introdotti in esso, e in *endogeni*, che si formano nel corpo dell'uomo e degli animali.

III. — Veleni esogeni.

Si distingono i veleni esogeni in *generali* e *specifici*. I primi sono quelli, che sono capaci di alterare o di uccidere qualsiasi specie di protoplasma con cui vengano in contatto, i secondi quelli, che possono esercitare un'azione deleteria solamente su certi protoplasmi, e sono inattivi per tutti gli altri.

1. *Veleni generali.* — Questi agiscono in modi assai differenti e li suddivideremo appunto secondo le conoscenze, che si hanno sui loro meccanismi d'azione.

a) Veleni ossidanti. — Si tratta di sostanze, che producono ossidazioni nelle proteine protoplasmatiche, alterandone quindi profondamente la struttura. Tali sono l'ozono e l'acqua ossigenata; gli acidi cromico e manganico e i loro sali: i cromati, i bromati, i iodati; alcuni composti del fosforo e dell'arsenico. Le virtù antisettiche di queste sostanze dipendono appunto dalle ossidazioni, che esse sono capaci di produrre nelle cellule bacteriche, con cui vengono in contatto.

b) Veleni riducenti. — Sono quelli che privano le cellule o l'organismo dell'ossigeno, il quale si fissa sulle molecole della sostanza, che agisce come veleno.

I solfiti neutri divengono velenosi, poichè, per ossidarsi in solfati, privano l'organismo di ossigeno e determinano così l'asfissia del sistema nervoso.

E in egual modo agiscono quelle sostanze, come il pirogallolo, l'antrarobina, la crisarobina, che assorbono energicamente l'ossigeno atmosferico.

c) Sostanze che si sciolgono nei lipoidi cellulari. — È ormai fuori dubbio, che in ogni cellula entrino certi lipoidi (fosfatidi, colesterine, ecc.) a far parte di strutture protoplasmatiche importantissime, quali sono per esempio quelle dell'apparecchio condriosomale. Quando nell'ambiente delle cellule si accumulano sostanze facilmente solubili in questi lipoidi, esse passano dentro le cellule stesse, modificando

così la costituzione fisicochimica dei corpi lipoidi endocellulari e probabilmente gli scambi tra lipoidi e proteidi del citoplasma. Da tutto ciò risultano alterazioni funzionali gravi e profonde delle cellule.

In tal modo agiscono i *narcotici*, a cui sopra si è accennato, e infatti, dalle ricerche di Hans Meyer, di Overton e di Baum è risultato, che hanno azione narcotica le sostanze, che si possono sciogliere nei lipoidi nervosi (lecitina, cerebrina, protagone, ecc.), e di cui il coefficiente di ripartizione tra l'acqua e i suddetti lipoidi è piuttosto elevato. Si è potuto anzi stabilire, per i diversi narcotici, una certa proporzionalità tra azione narcotica e coefficiente di ripartizione.

I principali narcotici sono:

molte sostanze della serie grassa: alcool, etere, cloroformio, cloralio, metano, sulfonale, ecc.;

alcune sostanze della serie aromatica: acido salicilico e derivati, acetanilide, antipirina, ecc. Queste sostanze sono, più che narcotici, *analgesici*, cioè diminuiscono la sensibilità dolorifica;

gli alcaloidi del gruppo della morfina e quelli del gruppo degli alcaloidi cactacei (pellotina e mezcalina) e gli alcaloidi derivanti dal gruppo della pirrolidina (cocaina, atropina, josciamina, scopolamina).

d) Sostanze che modificano lo stato colloidale delle molecole protoplasmatiche. — È noto come i colloidi si modifichino in presenza di vari elettroliti, e come profondamente cambino le condizioni della loro solubilità fino a prodursi precipitazioni (coagulazioni). Si comprende quindi, come molti elettroliti possano produrre alterazioni nel sustrato materiale della vita, che è essenzialmente composto di colloidi.

Gli acidi e le basi forti agiscono come veleni sui protoplasmi, anche se in soluzioni abbastanza diluite, appunto perchè o sciolgono le proteine protoplasmatiche, o le fanno precipitare.

Gli acidi minerali agiscono assai più potentemente degli acidi organici, perchè maggiore è il loro grado di dissociazione, e, se concentrati, producono profonde disorganizzazioni e coagulazione del protoplasma.

È notevole la resistenza, che certe cellule mostrano di fronte ad alcuni acidi minerali, anche assai concentrati: a questo proposito ricorderemo le cellule della mucosa stomacale, che non subiscono alterazioni per opera dell'acido cloridrico, secreto dalle ghiandole stomacali. Certi gasteropodi marini posseggono ghiandole, che secernono liquidi, che contengono il 2 o il 3 p. 100 di acido solforico. Il bacillo

del carbonchio, secondo Drymont, resiste ad una soluzione di HCl all'1 p. 100, anche per 48 ore.

Gli acidi inorganici sono, come si è detto, assai meno attivi, ed alcune cellule vegetali possono vivere benissimo, circondate da succhi fortemente acidi. Al contrario la spirogira è sensibilissima all'acido citrico e basta una soluzione al 0,1 p. 100 di questo acido per ucciderne tutte le cellule.

Gli alcali sono anche più attivi, perchè esercitano un'azione dissolvente sul protoplasma.

In ogni caso, dopo il trattamento con alcali, si ha un rigonfiamento delle cellule, che in parte si deve a fenomeni osmotici, in parte a dissoluzione del protoplasma. Klemm studiò questi fenomeni nelle cellule vegetali e vide dapprima avvenire processi di vacuolizzazione, poi la formazione di una sostanza schiumosa per parte del protoplasma e finalmente la completa dissoluzione di esso.

Una soluzione di ammoniaca all'1 p. 100 provoca nelle cellule della tradescanzia, secondo Demoor, movimenti assai vivaci e irregolari; poi si hanno fenomeni in parte di vacuolizzazione, in parte di coagulazione e i movimenti cessano al tutto. Il nucleo sembra essere meno del citoplasma sensibile all'azione dell'ammoniaca, tantochè, secondo Demoor, il processo cariocinetico può ancora compiersi regolarmente.

e) I *sali dei metalli pesanti,* anche in soluzioni diluitissime, agiscono come potenti veleni.

Il nitrato di Ag in soluzione di 1 per milione uccide le spirogire, in soluzione di 1 per 10,000 il bacillo del carbonchio in 1 minuto, e all'1 per 100 il bacillo del tetano in 5 minuti (Tizzoni e Cattani). Il sublimato all'1 per 5000 uccide certi infusori in 20 minuti (Binz).

Sul modo di azione di questi sali non abbiamo ancora nozioni precise, ma intanto si sa, che i sali dei metalli sono tanto più tossici quanto maggiore è il grado di dissociazione, che, in una soluzione di data concentrazione essi posseggono.

Maillard, esperimentando l'azione tossica del solfato di rame sul *penicillium glaucum*, vide che la tossicità di una data soluzione diminuiva, col diminuire della dissociazione elettrolitica. Altre ricerche di Krönig e Paul e di Ottolenghi sul potere disinfettante del sublimato, mostrarono che questo potere sta in un certo rapporto col grado di dissociazione del sublimato stesso.

Sabbatani pure ha avuto risultati sperimentali assai convincenti in questo senso e La Franca ha visto, che il potere tossico di varie souzioni di nitrato mercuroso e di nitrato di argento procede paralle-

lamente alla concentrazione (misurata direttamente) dei rispettivi ioni metallici nelle diverse soluzioni.

Secondo il Loew in questi casi si tratterebbe di doppie sostituzioni tra le proteine e i sali metallici, ma ricerche più recenti di Galeotti, intorno alla precipitazione delle proteine con i sali dei metalli pesanti, fanno vedere, che non si tratta mai di vere combinazioni ma piuttosto di fissazioni *sui generis* e che la quantità del metallo fissato dalle proteine è dipendente dalla quantità del metallo rimasto in soluzione. In ogni modo la fissazione di ioni metallici sulle particelle protoplasmatiche modifica profondamente lo stato colloidale di queste e perciò si capisce che, avvenuta la fissazione, restano abolite le capacità funzionali della sostanza vivente.

f) Ioni tossici d'azione fisico-chimica sconosciuta. — È certo che certi cationi alcalini come quelli di potassio, di litio, di rubidio, di cesio, di calcio, di bario, ecc. sono capaci di esercitare un'azione fortemente tossica su molte cellule, anche in concentrazioni così deboli, da non poter modificare lo stato colloidale dei protoplasmi, e perciò questi veleni non si possono mettere nella categoria precedente. Non si capisce perchè il ione $K^{\cdot}$ sia così tossico mentre il ione $Na^{\cdot}$, a lui tanto affine, entra a far parte del protoplasma normale ed è indispensabile per la vita. Anche il ione $Ca^{\cdot\cdot}$ che si può considerare fino a certe piccolissime proporzioni un costituente normale della sostanza vivente, diventa velenoso, quando la sua concentrazione aumenti sovra un certo limite (Sabbatani).

Su queste azioni ioniche ha molto studiato il Loeb e le sue ricerche formano uno dei più bei capitoli della biologia moderna, ma qui sarebbe fuor di luogo addentrarsi in tali questioni.

Fra gli anioni, che non attaccano il protoplasma, pochi sono quelli dotati di proprietà tossiche, o se ne posseggono, ciò dipende dal fatto, che modificano i rapporti tra elettroliti e proteine nel protoplasma. Così l'anione ossalico è tossico perchè fissa il ione $Ca^{\cdot\cdot}$ del protoplasma e toglie ad esso tale indispensabile elemento.

2. *Veleni specifici.* — Come si è già detto, le sostanze tossiche, che ora prenderemo in esame, sono capaci di agire solo su certi protoplasmi, mentre di fronte ad altri esse si comportano come corpi al tutto inattivi. Questo carattere della *specificità* è abbastanza importante, perchè simili sostanze debbano venire classificate a parte: inoltre per i veleni specifici esistono altre particolarità, che li fanno nettamente distinguere dagli altri veleni.

Riguardo al loro *meccanismo d'azione,* ci troviamo ancora in un momento d'incertezza. È fuori di dubbio, che la specificità dipende dal

fatto, che le molecole di una sostanza tossica specifica trovano le condizioni della loro fissazione solo in certe particelle protoplasmatiche, mentre in altre non si possono fissare.

L'intossicazione si verifica soltanto, quando il protoplasma cellulare *è capace di trattenere le molecole tossiche* e di non cederle più al liquido ambiente. Questa conclusione è specialmente derivata dagli studi fatti con un veleno, che agisce specificamente sul sistema nervoso, quale è la *tossina tetanica.*

Fu dapprima osservato che, in seguito alla iniezione di veleno tetanico, si producevano rapidamente negli organi nervosi, che presiedono al movimento di quei gruppi muscolari, che più nel tetano appaiono affetti, alterazioni citologiche delicatissime, e questo fatto sta già ad indicare una certa relazione specifica fra veleno tetanico e quegli elementi nervosi.

Più tardi l'idea, oggidì confermata, che il veleno tetanico agisca su quegli organi, nei quali esistono le condizioni per la fissazione di questo veleno, si originò dalle ricerche di Knorr, che dimostrarono che la tetanotossina introdotta nel sistema circolatorio, sparisce dal sangue, anche prima che compaiano i sintomi tetanici e questo fatto non si può spiegare se non ammettendo, che certi tessuti fissino ed estraggano subito dal sangue la tossina con esso circolante. Wassermann e Takaki poterono ciò dimostrare con esperimenti diretti, imperocchè videro che, tenendo immersi in liquidi contenenti veleno tetanico, frammenti assai minuti di organi nervosi di cavie o di conigli o di cavalli (animali assai sensibili verso la tossina tetanica), i liquidi stessi perdevano tutto il loro contenuto in tetanotossina e restavano completamente inattivi.

Le ricerche di Ramson confermano per un'altra via questi risultati. Egli iniettò in alcuni piccioni certe quantità di tossina tetanica, e, dopo che essi erano morti in seguito a tale avvelenamento, ricercò nei vari organi la tossina stessa ed osservò, che le emulsioni di cervello e di midollo spinale di questi piccioni non avevano alcun potere tossico, perchè la tossina, con cui eran venuti in contatto, era stata fissata e neutralizzata dagli elementi cellulari, costituenti questi organi. Questo autore osservò anche, che, iniettando in animali sensibili al tetano, miscele di tossina tetanica e di emulsioni di organi nervosi normali, l'intossicazione non si verificava.

Anche per altri veleni si dimostrò lo stesso fatto e Kamm vide, che la *saponina*, la quale è un veleno emolitico, si fissa elettivamente sui corpuscoli rossi e così pure la *leucocidina* (una tossina prodotta dallo stafilococco e capace di distruggere i leucociti) si fissa sui cor-

puscoli bianchi del sangue e non ne resta più in soluzione nei liquidi ove questi corpuscoli sono sospesi.

Stabilito questo principio, che l'intossicazione specifica dipende da una fissazione delle molecole tossiche sul protoplasma, si cercò di determinare la natura di queste fissazioni.

L'opinione più antica in proposito, formulata specialmente per gli alcaloidi, è che questi si combinino chimicamente con le molecole protoplasmatiche.

Ma certi veleni sono capaci di intossicare, anche se introdotti in quantità così piccole, da poter escludere la possibilità di ogni combinazione in proporzioni definite. Per esempio, secondo Gautier, un milligrammo di *aconitina* uccide un uomo di 70 chilogr. Ammettiamo, dice questo autore, che in un uomo vi siano 9400 gr. di protoplasma (secco), l'aconitina si combinerebbe nella proporzione di 1 per 9.400.000, ciò che è contrario alle leggi delle proporzioni molecolari definite.

L'Ehrlich ha poi voluto rappresentare in modo determinato e preciso il processo dell'intossicazione, e ha posto la sua ipotesi a base d'una dottrina dell'immunità. Egli formula così la sua ipotesi: il fondamento del processo della *fissazione delle tossine* per parte del protoplasma, consiste in una particolare costituzione del protoplasma stesso. Ogni molecola protoplasmatica possiede un nucleo principale e delle *catene laterali*, da cui dipendono le diverse funzioni, a cui il protoplasma è destinato. La possibilità della fissazione della tossina riposa sul fatto, che certe catene laterali hanno una configurazione chimica, che si adatta alla configurazione della tossina. Avvenuta la fissazione della tossina, questa agisce, distruggendo il protoplasma, come farebbe un fermento.

Ogni molecola di tossina sarebbe costituita da due gruppi, uno detto *aptoforo*, che servirebbe a fissare la tossina su una catena laterale (in questo caso chiamata *ricettore*) della molecola protoplasmatica, l'altro detto *tossoforo*, che agirebbe da fermento distruttore.

Questa ipotesi dell'Ehrlich è troppo schematica e tende a risolvere in modo troppo categorico il misterioso problema delle azioni molecolari, che le varie sostanze esercitano le une sulle altre.

Altri autori si sono invece contentati di trattare un'altro lato del problema, con ricerche quantitative, destinate a mostrare il modo e la misura, con cui avviene la fissazione delle sostanze velenose sui protoplasmi. La teoria, che si è venuta in tal modo svolgendo, si basa anzitutto sulle osservazioni, che furono fatte intorno alle colorazioni elettive dei tessuti e specialmente in riguardo alle colorazioni

vitali, e così si sono stabilite utili analogie fra *colorazione* e *intossicazione*.

È noto che, se si inietta una soluzione di bleu di metilene in un animale, questo colore si va a fissare sugli elementi del sistema nervoso, precisamente come avviene della tossina tetanica, iniettata nel sangue. E come, per fare un secondo esempio, se si pone un po' di seta in una soluzione acquosa di fucsina basica, la seta, colorandosi, estrae tutta la fucsina dell'acqua, in modo che il liquido resta incolore, così se si pongono corpuscoli rossi in un liquido contenente saponina, questo veleno è tutto fissato dagli stromi dei corpuscoli rossi, che rimangono intossicati, mentre il liquido perde ogni proprietà venifica.

Ora noi non conosciamo l'intimo meccanismo delle colorazioni elettive, come non sappiamo perchè una sostanza sia più solubile in un solvente che non in un altro, ma usiamo indicare questo oscuro fenomeno con la parola *adsorbimento.* Una colorazione è elettiva e stabile, quando la sostanza da colorarsi *adsorbe* le molecole coloranti e non le cede più al liquido ambiente; così ha luogo un'intossicazione specifica nel tessuto, che è capace di adsorbire un veleno.

Tutti i processi di adsorbimento sono regolati dalle leggi dell'influenza delle masse e dal principio di ripartizione.

Le reazioni chimiche, che si verificano secondo la legge delle masse, conducono ad un *equilibrio chimico*, che, per il caso dell'intossicazione, potrebbe essere così rappresentato:

protoplasma + soluzione tossica $\leftrightarrows$ protoplasma attossiccato + acqua.

Le relazioni, che sussistono tra queste grandezze, sono regolate dal principio di ripartizione, che si enuncia così: il rapporto delle concentrazioni d'una sostanza, che si ripartisce in altre due, è costante. Questo rapporto dicesi *coefficiente di ripartizione.* Se per es. si scioglie acido succinico in porzioni d'etere e di acqua poste a contatto, la concentrazione dell'acido succinico nell'etere, C_E, è proporzionale alla concentrazione dell'acido succinico sciolto nell'acqua, C_A, e si può scrivere

$$\frac{C_E}{C_A} = K$$

in cui K (che è una costante) è il coefficiente di ripartizione.

Se invece dell'acido succinico si adopera una sostanta grassa, si vede che quasi tutto il grasso passa nell'etere, che cioè C_A è zero e conseguentemente K diviene grandissimo.

Si possono benissimo applicare questi concetti alla teoria dell'in-

tossicazione e si può teoricamente stabilire un *coefficiente d'intossicazione*, con significato analogo al coefficiente di ripartizione. Quando questo è molto grande, come per il sistema composto di un grasso, d'etere e di acqua, l'intossicazione è specifica, cioè l'adsorbimento del veleno, per parte del tessuto intossicato è quasi completo, come appunto si verifica per la tossina tetanica col sistema nervoso, per la saponina coi corpuscoli rossi, ecc.

Straub ha poi potuto stabilire l'applicabilità della legge dell' influenza delle masse all'intossicazione, dimostrando sperimentalmente la reversibilità di certe intossicazioni con alcaloidi (veratrina, stricnina, atropina) nel cuore di aplisia. Questi veleni si accumulano nel mioplasma fino ad un certo grado massimo, che può essere considerato come lo stato di saturazione del mioplasma medesimo. Allora le fibrocellule cardiache trattengono nel loro interno questo massimo di veleno, contro un minimo nel sangue, e, quando questo minimo del sangue sparisce per la via degli emuntori, le cellule lo ripristinano, cedendo al sangue quello che contenevano. In conclusione, secondo lo Straub, si stabilisce un equilibrio nella ripartizione del veleno tra il mioplasma ed il sangue. È da notarsi però, che la reversibilità delle intossicazioni non è mai completa, specialmente quando si tratta di veleni colloidali, come vedremo più tardi a proposito dell'azione delle antitossine.

Suddivideremo i veleni specifici, secondo la loro natura chimica, nelle seguenti categorie: *basi organiche*, *glucosidi*, *proteine tossiche*.

a) Le *basi organiche*, che agiscono come veleni specifici, sono *alcaloidi* e *ptomaine*.

Gli alcaloidi sono composti azotati ben definiti, che si comportano come basi deboli e producono chimicamente veri sali per trattamento con acidi. In generale si ricavano dalle piante, ma alcuni sono stati ottenuti per via sintetica, e così la chimica degli alcaloidi è oggi assai progredita. Sono da considerarsi come amine terziarie o secondarie, costituite con gruppi della pirrolidina, della piridina, della chinolina e dell'isochinolina.

Alcuni hanno la costituzione di eteri e per saponificazione perdono in tutto o in parte la loro tossicità.

Hanno azioni farmacologiche e tossiche caratteristiche, e spiegano la loro influenza specialmente sugli elementi del sistema nervoso, così la *stricnina* agisce fortemente sul midollo spinale, la *chinina* ha un'azione eccitante e poi paralizzante su vari centri nervosi; l'*atropina* agisce sulle funzioni del cervello, eccitandolo o paralizzandolo, ma fa sentire anche la sua influenza sulle terminazioni di certi

nervi periferici; il *curaro* determina una paralisi delle terminazioni nervose motrici.

Altre basi organiche velenose sono: la *nicotina*, la *veratrina*, la *morfina*, la *protoveratrina*, la *coridalina*, la *cocaina*, la *muscarina*: e alcune, mentre sono costantemente tossiche per molte classi animali, su altre non mostrano alcuna efficacia.

Per esempio la stricnina impedisce lo sviluppo di uova di rana, non così la morfina e l'atropina, e il coniglio sopporta bene dosi di atropina che ucciderebbero un uomo; mentre la nicotina e la cocaina, anche in piccole dosi, uccidono certi animali inferiori.

Le ptomaine sono pure basi organiche (amine) somigliantissime agli alcaloidi e per la costituzione chimica e per le loro azioni tossiche. Furono scoperte dal Selmi in cadaveri in putrefazione, in cui egli cercava i segni di sospettati avvelenamenti. Tra le più velenose sono la *neurina*, la *muscarina*, la *midaleïna* e sovra tutte interessante è la *botulina (ptomatropina)*, che è prodotta dal *b. botulinus* e che è il principale agente degli avvelenamenti per carne guasta.

b) I *glucosidi* sono sostanze complesse, costituite da uno zucchero e da un altro gruppo, che in genere è poco conosciuto. Acidi o fermenti scindono idroliticamente il legame che ha natura d'etere. Sono prodotti da fanerogame. I principali glucosidi sono le *saponine*, veleni essenzialmente emolitici, le sostanze del gruppo della *digitalina*, che agiscono tutte sul cuore, i *nitrilglucosidi (amigdalina, laurocerasina)*, che, per scissione, producono acido cianidrico.

c) Le *proteine tossiche* furono dapprima trovate (nel 1884) nel seme del jequirity (Buylants e Vennemand) e poi anche nel veleno dei serpenti.

Sono sostanze di natura chimica non ben definita, ma mostrano le reazioni delle altre proteine e perdono le proprietà tossiche sotto l'influenza di quegli agenti, che denaturano i corpi proteici e specialmente per l'azione di temperature, vicine ai punti di coagulazione.

Hanno molta somiglianza con gli enzimi e specialmente l'abrina fu paragonata alla pepsina.

Del resto, secondo le idee oggi dominanti, ogni *proteina eterogenea* per un animale ha su lui effetti tossici più o meno gravi. La dottrina dell'*intossicazione proteica* ha dunque un'estensione molto più comprensiva e a questa teoria accenneremo più tardi a proposito dell'anafilassi e della febbre. Qui ci limiteremo a ricordare le proteine, che hanno le proprietà tossiche più accentuate e meglio definite.

Le proteine tossiche si dividono in più gruppi:

quelle che sono prodotte da fanerogame o da funghi superiori, e sono velenose per gli animali;

quelle che provengono da alcuni animali, e sono velenose per altri animali;

quelle che provengono da bacteri, e sono velenose per gli animali: *tossine bacteriche*;

quelle che vengono elaborate dall'organismo animale in condizioni normali o patologiche, e sono velenose per i bacteri o per le cellule di altri animali, le cosidette *alexine* o *bacteriolisine* e le *citotossine*.

Delle sostanze tossiche appartenenti a questi due ultimi gruppi, avremo occasione di tener parola con maggior ampiezza più avanti, trattando dei bacteri e dell'immunità; qui ricordiamo alcune particolarità, che si riferiscono alle proteine tossiche dei primi gruppi.

Proteine velenose, ricavate da alcune fanerogame e dai funghi superiori. — Nei semi dell'*abrus precatorius* si trovano una globulina *(abrina)* ed una albumosa, tossiche ambedue: provocano la congiuntivite, e, iniettate nel corpo animale, determinano dei fenomeni gastroenterici, con abbassamento di temperatura e sonnolenza (Sidney Martin). L'abrina, più velenosa, iniettata nelle vene in piccole dosi (gr. 0,00001 per chilogrammo di animale), produce la coagulazione del sangue. Sciolta in soluzione al 10 per cento di solfato di magnesio a 75°-80° si coagula.

Del seme del *ricinus communis* si ricava la *ricina*. È micidiale se iniettata nelle vene, anche in minime dosi (0,00003 gr. per chilogrammo di animale).

Dalla corteccia dell'*acacia* si ricava la *robina*, veleno più debole dei due antecedenti e dall'*amannita phalloides* si ottiene la *fallina* (Kobert), dai *semi del croton* la *crotina*.

Le *proteine tossiche d'origine animale* appartengono alle seguenti categorie:

Sieri sanguigni tossici. — Nel siero di sangue d'anguilla i fratelli Mosso trovarono una proteina tossica, la quale impedisce la coagulazione del sangue negli animali con essa trattati; questa sostanza fu chiamata *ictiotossico*. I fenomeni di avvelenamento, che per essa si manifestano, sono eguali a quelli provocati dal veleno dei serpenti: eccitamento, aumento dell'attività respiratoria, bradicardia e contrazioni energiche del muscolo cardiaco. Questa proteina si coagula a 70°, ed allora perde le sue proprietà tossiche; il succo gastrico, l'acido acetico, l'acido cloridrico distruggono pure il suo potere venefico.

Anche altri sieri sono dotati di proprietà tossiche per alcuni ani-

mali; così pochi centimetri cubi di siero di sangue di cervo bastano per uccidere rapidamente un coniglio. Le proprietà tossiche dei sieri furono studiate anche da Uhlenhuth, da Moxter, da H. Pfeiffer e da altri.

Enzimi elaborati dalle ghiandole annesse al tubo digerente, e specialmente la tripsina e la pepsina. Queste sostanze, iniettate nelle vene di un animale, producono abbassamento della pressione sanguigna e fenomeni nervosi. Iniettate nei tessuti provocano infiammazione, distruzione e necrosi.

Veleni dei serpenti e specialmente il veleno del cobra *(naja tripudians)* e quello della vipera *(daboia Russelii).* Questi veleni producono emolisi e gravi di disturbi nervosi. Importanti, anche dal punto di vista dell'immunità, sono le ricerche del Kyes, del Morgenroth e di altri sulle combinazioni della lecitina con il veleno dei serpenti, combinazioni, a cui si dà il nome di *lecitidi.* La lecitina è un *attivatore* delle proprietà emolitiche del veleno dei serpenti, mentre la colesterina inibisce questa attivazione.

Veleni elaborati dalle ghiandole cutanee d'anfibi, quali il veleno dei rospi. Inoltre ricorderemo la *frinolisina* ricavata dall'*epeira diademata* (Kobert), il *veleno degli scorpioni* studiato dal Calmette e dotato di proprietà neurotossiche, il *veleno delle api,* col quale hanno sperimentato Langer, Morgenroth e Carpi. Anche questi veleni con la lecitina formano lecitidi ed acquistano più forti proprietà emolitiche.

IV. — Veleni endogeni.

Come già abbiamo detto, i veleni endogeni sono quelli che si producono nell'organismo stesso. L'organismo normale è, come dice il Bouchard, un ricettacolo e un laboratorio di veleni.

Alcuni di questi veleni non sono altro, che il risultato del metabolismo delle cellule, altri sono elaborati dagli apparecchi ghiandolari, altri infine dipendono dall'attività biologica dei microrganismi, che vivono nel tubo digerente. L'organismo si difende in vari modi da questi veleni, sia con l'impedire la loro diffusione al di là dei luoghi dove si formano, sia col neutralizzare e distruggere le sostanze tossiche, che sono entrate in circolo, sia infine coll'eliminarle per mezzo degli emuntori. Ma quando i veleni endogeni si sono formati in troppo grande abbondanza, o quando i suddetti meccanismi di difesa non funzionano più normalmente, allora si hanno quegli stati di avvelenamento, che si comprendono con il nome di *autointossicazioni.*

Gli studi sulle autointossicazioni hanno un' importanza grandissima e si riconnettono con molti capitoli della patologia: avremo quindi occasione di tornare più volte su questo argomento, ed in ispecie nei capitoli sulla patologia del ricambio. Qui ci accontenteremo di esporre una succinta classificazione dei processi d'intossicazione endogena.

1.° Autointossicazioni da riassorbimento:

a) di prodotti gastro-intestinali, e cioè: enzimi digestivi, bile, prodotti di decomposizione degli alimenti, tossine dei bacteri intestinali (v. i capitoli sulla patologia delle funzioni digestive);

b) di prodotti di focolai morbosi, e cioè: prodotti delle necrosi o del disfacimento dei tessuti nei focolai ischemici, nelle lesioni traumatiche, nelle scottature;

c) di prodotti tossici di origine neoplastica (v. i capitoli sui tumori).

2.° Autointossicazioni da esagerata produzione di elementi catabolici:

a) nella fatica;

b) nella disgregazione dei protoplasmi cellulari per intossicazioni esogene;

c) nei processi infettivi e febbrili (v. i capitoli sulle infezioni e sulla febbre).

3.° Autointossicazioni per incompleta elaborazione dei materiali del ricambio:

a) nel diabete;

b) nell'uricemia (v. i capitoli sulla patologia del ricambio).

4.° Autointossicazione per lesioni degli emuntori:

a) uremia (v. il capitolo sulla patologia del sistema urinario);

b) colemia (v. il capitolo sulla patologia del fegato).

5.° Autointossicazioni da mancata funzionalità delle ghiandole a secrezione interna:

a) cachessia strumipriva;

b) tetania;

c) acromegalia;

d) intossicazioni per mancanza della funzione sul tessuto cromaffino (v. i capitoli sulla patologia delle ghiandole a secrezione interna).

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

BOUCHARD, *Leçons sur les autointoxications,* Paris 1887.

LOEW, *Ein natürliches System der Giftwirkungen,* München 1893.

KOBERT, *Lehrbuch der Intoxicationen*, Stuttgart 1893.

JACKSCH, *Wiener klin. Woch.*, 1900. *Die Vergiftungen*, Wien 1897.
HEINZ, *Handbuch der exper. Pathologie und Pharmakologie*, 1904-1907.
ZAHN, *Ueber Protoplasmagifte. Dissertation*, Erlangen 1901.
LEWIN, *Lehrbuch der Toxicologie*, Wien und Leipzig 1902.
CHARRIN, *Les poisons de l'organisme*, Paris, Masson et C.
Per la bibliografia sui veleni specifici, ed in ispecie sulle tossine, sulle alexine, ecc., si vedano i capitoli sull'immunità.

CAPITOLO VI.

Fattori atmosferici e climatici quali cause dirette o predisponenti di malattie.

I. — PRESSIONE BAROMETRICA.

La dimora nelle regioni elevate, dove la *pressione dell'aria* è molto più bassa che al livello del mare, può produrre fenomeni morbosi gravi, sebbene talvolta passeggieri: il *mal di montagna* appartiene a questa categoria di disturbi.

I fenomeni più caratteristici del mal di montagna sono: esaurimento della forza muscolare, palpitazione eccessiva, forte battito delle arterie, deliqui, respirazione difficile ed irregolare, oppressione, sonnolenza, vomito, emorragie dalle gengive, dalle labbra, dal naso e dai polmoni.

Tutti questi disturbi, che non dipendono, come si credette, dalla stanchezza, e che Paul Bert e la maggioranza degli autori attribuiscono semplicemente alla minor quantità di ossigeno, che per la diminuita pressione è dato di respirare, cessano appena si discenda a circa 3000 metri. Quesi disturbi si presentano anche in chi faccia ascensioni aerostatiche o negli esperimenti entro la campana pneumatica, in cui si può diminuire la pressione fino a valori corrispondenti ad altitudini di 10.000, 12.000 e fino a 15.000 metri.

Numerosissime ricerche sono state fatte sulla fisiologia dell'uomo in alta montagna da Mosso, Aggazzotti, Galeotti e dai loro allievi, sul monte Rosa, da Zuntz e Loewy, da Douglas, Haldane, Henderson sul Pike's Peak di Teneriffa o da altri autori su altre montagne e si è visto così, quali modificazioni avvengano sulla funzione respiratoria (meccanica e chimica della respirazione) e circolatoria (funzione del cuore, pressione sanguigna, stato dei vasi).

Ai disturbi dipendenti dalla semplice diminuzione della pressione barometrica si dà oggi il nome d'*ipobaropatia* (Aggazzotti).

Il meccanismo patogenetico di tali alterazioni funzionali è stato sovratutto rischiarato dalle geniali ricerche del Mosso, e si è visto, che l'ipobaropatia dipende da una modificazione dei gas del sangue e precisamente da un impoverimento di ossigeno *(anossiemia)* e da un impoverimento di anidride carbonica *(acapnia)*. Perchè i centri nervosi funzionino normalmente è necessario, che la quantità dei detti gas resti sempre ad un livello costante; ora poichè questa quantità dipende dalla pressione barometrica, che si esercita sul sangue, si comprende facilmenta come, allorquando questa pressione scenda sotto un certo limite, il contenuto in gas del sangue si abbassi sotto il livello normale e il funzionamento dei centri nervosi cominci a mostrare alterazioni di vario tipo ed entità.

La conseguenza di questo principio, alla quale Mosso ed Aggazzotti naturalmente giunsero, è questa, che, per far ritornare i centri nervosi al loro stato fisiologico, bisogna riportare il contenuto di ossigeno e di anidride carbonica del sangue al valore normale, e ciò si può ottenere respirando una miscela di questi gas, che, sotto una certa pressione, si sprigioni da una delle comuni bombole, in cui abitualmente si racchiudono e si conservano i gas.

Questo argomento è risorto ora con un nuovo e maggiore interesse a proposito dell'aviazione.

Molti piloti d'areoplano, che si spingono a grandi altezze, soffrono una serie di disturbi, che alcuni comprendono col nome di *male degli aviatori* e che non differiscono in nulla da quelli del mal di montagna.

Crediamo opportuno di riferire a questo proposito le parole con cui Aggazzotti, che ha studiato uno dei migliori nostri piloti, il capitano Ruffo di Calabria, descrive così il male degli aviatori:

« Il capitano Ruffo riferisce, che, a 6000 metri circa di altezza, era preso da un senso di pesantezza al capo, di spossatezza generale, di sonnolenza con terpore psichico e muscolare, che arrivava al punto da fargli trascurare la precauzione più necessaria per chi vola in prossimità del nemico, quella di voltarsi indiètro di tanto in tanto, per non essere sorpresi alle spalle dall'aggressore. Solo le brusche cabrate e le scivolate d'ala dell'apparecchio, la cui marcia era diventata incerta, per la diminuita resistenza dell'aria, e il pensiero del dovere, unito a quello di trovarsi a 6000 metri, potevano di tanto in tanto scuoterlo e ridestarlo: occorreva uno schiaffo morale, come egli diceva, per vincere talora l'effetto deprimente dell'aria rarefatta. Appena passava a quota inferiore, tutti i disturbi scomparivano ».

Anche per gli aviatori, a prevenire ed eliminare queste sofferenze,

si possono adoperare con grande efficacia le inalazioni di miscele di anidride carbonica con ossigeno (15-20 parti di CO_2 e 85-80 parti di O_2).

Effetti notevoli della diminuita pressione barometrica si hanno anche nel sangue.

Le modificazioni, che si producono nel sangue di coloro, che abitano montagne altissime, sono state soggetto di numerose ricerche, iniziate da P. Bert. Il Müntz nel sangue dei conigli, nati da animali cresciuti sul Pic du Midi, trovò una quantità di ferro maggiore, che in quelli nati al piano; e Viault vi constatò un maggior numero di globuli rossi. Le loro osservazioni furono confermate ed ampliate da altri studiosi; ma ancora non siamo giunti a resultati sicuri e definitivi, e non possiamo ancora con precisione determinare gli effetti dell'altitudine sul numero e sulla qualità dei corpuscoli rossi.

Carlo Foà trovò che l'*iperglobulia*, che si manifesta a 3000 metri, dopo qualche ora, è soltanto periferica, e dovuta cioè ad una irregolare distribuzione dei corpuscoli rossi, i quali divengono più numerosi nei capillari della superficie del corpo e più scarsi nel sangue dei grossi vasi.

Ma però dopo 8 o 10 giorni dell'arrivo sull'alta montagna, l'iperglobulia si può considerare come un effetto del risveglio ematopoietico del midollo delle ossa.

Col crescere dei globuli rossi aumenta il contenuto emoglobinico del sangue. L'iperglobulia scompare poi col ritorno al piano, cioè il sangue ridiventa normale, senza che abbia luogo una abnorme distruzione di ecitrociti (C. Foà).

Galeotti trovò negli animali e nell'uomo una considerevole diminuzione dell'*alcalinità del sangue* sulla vetta del monte Rosa (4560 metri). Jacquet e Stähelin, studiando sull'uomo il ricambio materiale, durante il soggiorno prolungato in alta montagna (1600 metri), osservarono non solo una maggiore attività produttiva degli organi emopoietici, in confronto del periodo precedente e susseguente (in cui i soggetti su cui sperimentarono vivevano in pianura), ma anche una maggior attività di tutti i tessuti del corpo.

v. Schrötter ha studiato le *alterazioni croniche*, che si producono nell'organismo in seguito a forte e duratura diminuzione della pressione atmosferica.

Prevalgono i fatti degenerativi *(metamorfosi grassa)* dei muscoli volontari e del cuore, del fegato e del rene. Queste alterazioni dimostrano, che il chimismo in tali organismi è profondamente alterato, e ciò è confermato anche dalla presenza nel sangue e nelle orine di

acido lattico, fatto che si riscontra sempre, allorchè, per insufficienza di ossigeno, per qualsiasi causa, si modifica il ricambio dell'organismo.

Anche l'*azione dell'aria condensata* è stata argomento di studio. La respirazione si rallenta e si fa più profonda, ma gravi danni non derivano dall'aumento della pressione barometrica. I palombari e alcuni operai, addetti alla costruzione dei ponti, debbono vivere per alcune ore del giorno nei cosidetti *caissons* ad una pressione di 3 o 4 atmosfere. I gravi disturbi (deliqui, fenomeni asfittici, emorragie) che talvolta si presentano in queste persone, quando il cambiamento di pressione, per il ritorno nell'ambiente usuale, è fatto troppo rapidamente e senza usare le dovute precauzioni, sembrano dovuti a embolie prodotte dai gas del sangue, che si sviluppano in bollicine.

II. — Deficienza di ossigeno.

L'ossigeno è indispensabile alla vita, e la *deficienza dell'ossigeno* può essere causa di malattia o di morte.

Un disturbo nello scambio gassoso dell'organismo provoca la *dispnea*, che è l'espressione di un eccitamento dei centri respiratori bulbari.

La *morte per soffocazione* avviene allorchè, per una causa qualsiasi, l'accesso dell'ossigeno ai polmoni sia completamente o quasi al tutto impedito, o quando l'organismo si trovi in un'atmosfera, nella quale la pressione parziale dell'ossigeno sia al di sotto di 0,04 della pressione atmosferica solita, valore minimo necessario alla respirazione. Nella soffocazione è caratteristico il fortissimo eccitamento dispnoico dei centri respiratori, in modo che i muscoli accessori della respirazione entrano pure in attività. Si eccitano fino i centri del vago, ed anche i muscoli di tutto il corpo soffrono forti crampi clonici. Tutto questo quadro sintomatologico si comprende col nome di *asfissia*. Subentra poi la paralisi dei centri bulbari, che è la causa immediata della morte. Nel periodo dell'asfissia, se il cuore possiede ancora una qualche attività, si può, col ritorno dell'ossigeno nel sangue, ristabilire l'eccitabilità dei centri nervosi; altrimenti, se il cuore si ferma, sopravviene in pochi minuti la morte, per paralisi generale del sistema nervoso.

Ciò vale per l'asfissia con *decorso acuto;* invece in una serie di *affezioni* delle vie respiratorie *croniche* od a *lento decorso*, nelle quali a poco a poco una parte dei polmoni diviene inabile a funzionare, non vi è generalmente dispnea, e il malato provvede all'insufficienza

dell'ossigeno, limitando quanto più è possibile il consumo di esso, con un'assoluta quiete muscolare. Ma allora il sangue rimane povero e manchevole e, alterandosi tutto il ricambio materiale dei tessuti, cominciano fatti di metamorfosi grassa negli organi più importanti (muscoli, cuore, fegato, reni). Per una lenta soffocazione, pel diminuire cioè lento, ma progressivo, dell'ossigeno, diminuisce anche l'eccitabilità del midollo, e quindi si indeboliscono quei meccanismi di regolazione del respiro, che dipendono appunto dai centri midollari: ciò produce ancora un rallentamento della respirazione, e così, di disturbo in disturbo e di diminuzione in diminuzione, si procede fino a tanto che l'organismo, privato della quantità di ossigeno necessaria alla vita, si adagia nella morte senza fenomeni violenti.

III. — Umidità dell'aria e del terreno.

Oltre la pressione barometrica, come momento eziologico e predisponente alle malattie, hanno anche importanza il contenuto in acqua dell'aria e del terreno. E ciò apparisce naturale, se si considera, che le perdite di calore del corpo, dipendono in gran parte dal contenuto di vapore acqueo, che esiste nell'ambiente, in cui si vive. Gli ambienti umidi si considerano atti a rendere l'organismo molto sensibile alle malattie delle vie respiratorie e soggetto a quel gruppo di malattie, che si dicono *reumatiche*. L'umidità dell'ambiente sembra che abbia influenza non lieve anche sul ricambio materiale. L'aria troppo secca, che contiene una scarsa quantità di vapore acqueo, può essere pure dannosa per le vie respiratorie.

IV. — Clima.

Per *clima* s'intende uno spazio di terra e di cielo, contenuto tra due paralleli tanto distanti fra loro, che i fenomeni meteorologici ed astronomici od i loro effetti siano quivi, almeno in parte, differenti da quelli degli spazi vicini. Dal clima dipendono le variazioni delle stagioni, della temperatura, quindi anche le varie produzioni del suolo.

Questa è la definizione comune, ma nel nostro caso con la parola clima comprendiamo tutto quel complesso di fatti o di condizioni dell'atmosfera o del terreno, che hanno una qualche relazione o infisso sulla vita animale; la posizione geografica della località, la sua altitudine sopra il livello del mare, la qualità del terreno, le condizioni igrome-

triche, la temperatura delle varie stagioni e dei vari giorni ed ore, la direzione dei venti e la vegetazione. Colla conoscenza di questi e di altri fattori (tra i quali non vanno dimenticati quelli che riguardano la morbilità e la mortalità localmente predominanti) si può stabilire la salubrità o meno di un clima.

Si distinguono generalmente il *clima temperato,* il *clima tropicale* e *subtropicale,* il *clima polare* o *artico,* e il *clima di montagna.*

Della prevalenza delle malattie nei vari climi, si occupa la dottrina, che studia la *diffusione geografica delle malattie* e particolarmente l'igiene.

Che il clima eserciti una influenza sulle razze è indiscutibile. L'organismo dell'uomo e degli animali è capace, ma soltanto entro certi limiti, di adattarsi ai cambiamenti delle condizioni esterne. L'acclimatazione dell'europeo nei paesi tropicali non riesce facile; e, se anche un individuo vi si adatta, i suoi figli riescono deboli è per lo più sterili, come è stato osservato frequentemente nelle Indie inglesi. Allo stesso modo animali o uomini, portati da climi tropicali o caldi in climi temperati o freddi, si indeboliscono, e rimangono predisposti a molte malattie, specialmente di natura infettiva.

Passando da un clima temperato a un clima caldo, il sistema nervoso rimane nei primi tempi molto eccitato, poi depresso; le funzioni dell'apparato digerente diventano molto tarde. La secrezione del sudore è quasi sempre abbondante, mentre diminuisce l'eliminazione dell'urina; l'attività cardiaca cresce, il polso si fa frequente, il numero delle respirazioni aumenta. Così l'organismo, impoverito di sangue, mal nutrito, debole, è disposto non solo alle comuni infezioni, ma anche a tutte le malattie speciali del clima. Meno dannosi riescono i climi eccessivamente freddi.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

Sulla pressione barometrica, vedi:

JOURDANET, *Influence de la pression de l'air,* 1875.

P. BERT, *La pression barométrique,* 1878. *Ergebnisse d. Allg. Pathologie,* 1896 e 1897. — Queste due pubblicazioni contengono dati interessanti.

MOSSO, *Fisiologia dell'uomo sulle Alpi,* II edizione.

MOSSO e MARRO, *Atti della R. Accademia dei Lincei,* vol. XII, 1903.

MOSSO, *Atti della R. Accademia dei Lincei,* 1904 (diverse pubblicazioni sulla respirazione nell'aria rarefatta e sulle montagne).

FOÀ, *Atti della R. Accademia dei Lincei,* 1903.

GALEOTTI, *Atti della R. Accademia dei Lincei,* 1903 e vol. XXVII S. 5, f. 11, 1918.

HELLER, MAYER, v. SCHRÖTTER, *Luftdruckerkrankungen, etc.*, Wien 1900. Questa pubblicazione contiene tutte le nozioni che si conoscono finora sulle malattie, che derivano dalla pressione barometrica. La bibliografia è ricchissima.

TISSOT, *Journ. de Physiol. et de Pathol. génér.*, T. 5, 1903.

CAMUS, *Journ. de Physiol. et de Pathol. génér.*, T. 5, n. 4, 1903.

JAQUET und STAHELIN, *Archiv. f. exper. Pathol.*, vol. 46.

DOUGLAS, HALDANE, SCHNEIDER, HENDERSON, *Phyl. Trans. of the Roy. Soc. of London*, 1904.

GALEOTTI, *Memorie della R. Accademia dei Lincei*, anno CCXI, 1914.

AGGAZZOTTI e GALEOTTI, *Giornale di Medicina Militare*, 1919, f. I.

Sul male degli aviatori, si consultino vari articoli nel *Giornale di Medicina Militare*, 1919, N. 1. Inoltre vedi :

AGGAZZOTTI, *Giornale di Medicina Militare*, 1918, fasc. III.

GALEOTTI, *Ardea*, Napoli 1918, N. 3.

GEMELLI, *Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese*, anno I, n. 2, 1917. — *Arch. ital. de biol.*, vol. LXVII, f. 2.

FERRY, *L'aptitude à l'aviation et le mal des aviateurs*, Paris, Baillière, 1918.

FLACK, *Flying stress. The oxygen needs of flying officers. Reports of the air medical investigation committee*, Washington 1918.

Sul clima vedi :

SCHEUBE, *Die Krankheiten der warmen Länder*, 1903.

RUBNER, *Lehrbuch der Hygiene*, 1900.

ASSMANN, *Das Klima : Handbuch der Hygiene*, 1891.

VAN BEBBER, *Hygienische Meteorologie*, 1895.

CAPITOLO VII.

Le condizioni della vita sociale come cause di malattia. Malattie professionali.

Dalla vita sociale dipendono un gran numero di cause predisponenti e dirette di malattia, le quali si comprendono con il nome generico di *condizioni antigieniche* delle popolaziòni. È un grande compito dell'igiene sociale quello di allontanare e neutralizzare tali cause morbose; quindi è necessario conoscerle in tutti i loro particolari.

Ciò naturalmente esorbita dall'indole di questo trattato, e qui ci limiteremo ad accennare soltanto a qualcuno degli argomenti principali.

Le statistiche demografiche dimostrano, che la morbilità e la mor-

talità sono in genere (salvo casi speciali, come quelli della malaria e della pellagra) maggiori per le città che per le campagne, e ancor più aumentano, quando le città sono situate in climi insalubri, sono mal costrutte, affollate e male organizzate nei servizi igienici generali.

Le influenze che i climi malsani, come abbiamo accennato nel capitolo precedente, esercitano sulla salute, si fanno ancor più sentire quando l'uomo vive la vita artificiosa dei grandi abitati.

La natura del suolo, il regime delle acque sono fattori igienici importantissimi nella salubrità delle città; e anche i venti che dominano, a seconda della loro forza e direzione. Le città fondate su di un suolo poroso, impregnato di acqua sono in genere malsane, specialmente quando non esista un perfetto sistema di fognatura. Mentre il dominio di venti forti è nocivo per il polverio continuamente sollevato e per gli effetti reumatizzanti, che le fredde correnti aeree possono avere, una ventilazione moderata è un grande fattore igienico, e ciò sapevano bene anche gli antichi. Si dice che Empedocle facesse aprire un varco tra due colline, affinchè giungessero i venti del Nord alla popolosissima città di Girgenti.

Nella nostra epoca delle grandi industrie, il viziamento dell'aria delle città diventa un problema igienico degno della più alta considerazione, poichè le ciminiere delle officine rovesciano nell'atmosfera quantità imponenti di gas, vapori e pulviscoli, in buona parte nocivi, che modificano profondamente le qualità fisiche e chimiche dell'aria. Numerosi lavori, pubblicati recentemente in Inghilterra, dànno un'idea del grado di contaminazione dell'aria delle grandi città inglesi e scozzesi.

Risultò, per es., che a Manchester precipitano mensilmente circa 20 mila tonnellate di pulviscolo (in gran parte fuliggine) per 1 kmq. di superficie, a Oldhanc circa 31, a Londra circa 19. È facile immaginare quali effetti possa avere sul sistema polmonare e sul ricambio in genere il continuo respirare un'aria così contaminata.

L'affollamento delle città ha una importanza eziologica grandissima per le seguenti principali ragioni:

perchè, come si può ben comprendere, favorisce i contagi nelle malattie infettive.

per l'accumularsi inevitabile dei rifiuti organici, i quali a lor volta divengono centri di infezione e da cui possono svilupparsi esalazioni dannose;

perchè quanto più in una città la popolazione è densa, tanto più le abitazioni sono malcostrutte e malsane.

Oggi, nelle statistiche demografiche, si considera grandemente il così detto *quoziente d'affollamento* e le cifre che indicano il numero medio di abitanti per ogni stanza.

Un recente studio di Neri sulla città di Siena fa vedere, che esiste un parallelismo perfetto tra la mortalità dei singoli quartieri e il loro coefficiente di affollamento. Nei luoghi, ove la morbilità e la mortalità appaiono più elevate, le condizioni delle abitazioni sono le seguenti: case con fronti molto ristrette e allungate in profondità; stanze intercomunicanti, di cui le intermedie, per lo più destinate a dormitori, rimangono sempre nella penombra e non ricevono aria e luce dirette; anditi e scale oscure, in cui si accumula il sudiciume; latrine mal costrutte, comunicanti con le stanze da letto e con la cucina. Ecco un quadro assai significativo, che si ripete per i quartieri popolari, non moderni, di tutte le città e che ci può spiegare da solo l'alta mortalità, specialmente per tubercolosi, dei luoghi troppo densamente abitati.

Sempre a questo proposito, una recente comunicazione di Maxwell Williamson fa vedere, che in Inghilterra il 70-80 % dei casi di tubercolosi polmonare si riscontrano in abitazioni di tre camere o meno. Anche per altre malattie infettive la morbilità è maggiore nelle famiglie costrette a vivere in abitazioni insufficienti, e, secondo il Brenner, perfino l'aumento della mortalità per cancro si dovrebbe riferire alle vecchie abitazioni malsane.

Ma, oltre che nelle abitazioni private, altri e più gravi fattori di morbilità si trovano nei locali destinati ad accogliere un grande numero di persone, come le officine, le miniere, le prigioni, gli ospedali, i teatri, le chiese, le caserme, le scuole. Quivi i contagi si moltiplicano, gli insetti parassiti trasmettitori di malattie pullulano, l'aria è viziata per il pulviscolo infetto, per le esalazioni cutanee, per l'anidride carbonica, che sempre si accumula in eccesso negli ambienti affollati. Le analisi bacteriologiche del pulviscolo di questi locali rivela sempre grandi quantità di microrganismi, e specialmente di cocchi della suppurazione e di bacilli tubercolari. In tempi di epidemia, i luoghi ove si radunano molte persone divengono veri focolai di malattie.

Alcune parole a parte merita la questione delle scuole, poichè è appunto nel periodo dell'infanzia e dell'accrescimento, che l'organismo è piu sensibile alle cause morbose di ogni genere.

L'esercizio scolastico è infatti una delle ragioni precipue di ritardo e di alterazione dello sviluppo, e dai diagrammi del Wretlind, fatti nelle scuole svedesi risulta, che la media crescenza del corpo si mantiene stentata durante i mesi scolastici, mentre diviene intensissima nei periodi di vacanze.

Inoltre, è pur noto, che in molti ragazzi delle scuole si notano deformazioni non lievi della struttura del corpo e specialmente un incurvamento del dorso e anche vere deviazioni della spina dorsale. Secondo il Galeazzi, il 75 % di tutte le scoliosi si verificano nelle scuole.

La forza dinamometrica dei fanciulli, la capacità respiratoria, che è l'indice più fedele della robustezza, sono minori negli scolari che nei ragazzi della campagna, e ciò si accorda anche con la maggiore predisposizione dei primi alla tubercolosi.

La cattiva illuminazione delle scuole mal costruite (Cassella) può generare vizi della funzione visiva, ed altre condizioni antigieniche provocano una grande frequenza di affezioni dell'orecchio, del naso e della gola (Mancioli).

Altre influenze nocive delle scuole sono considerate dal Di Vestea: così l'aria viziata, il pulviscolo atmosferico, respirato in copia maggiore dai bambini che vivono negli strati più bassi dell'aria delle stanze, l'umidità, il calore eccessivo o il freddo delle aule mal ventilate o riscaldate.

Anche nelle scuole si moltiplicano le probabilità dei contagi, specialmente per le malattie dell'infanzia e della pubertà (esantemi, tosse convulsa, difterite, tubercolosi, tracoma, ecc.).

I problemi igienici delle scuole sono adunque fra i più importanti per l'avvenire delle popolazioni, per la loro robustezza e per la loro salute.

Tornando alle cause morbose, inerenti alla vita nelle grandi città, diremo ancora, che queste cause consistono anche nell'irrequietezza delle abitudini, nell'eccesso del lavoro mentale, nell'insufficienza dell'esercizio fisico all'aria aperta, negli allettamenti alla vita notturna, che diminuiscono le ore del riposo e del sonno.

Si producono così malattie del sistema nervoso (forme nevrasteniche e psicopatiche) e malattie del ricambio, che sono rare o sconosciute nelle pacifiche e laboriose popolazioni rurali.

Con i mezzi di trasporto (ferrovie, tramvie, automobili, piroscafi, ecc.), che oggi hanno tanta importanza nella vita sociale, sono pure collegati fattori eziologici degni di nota. Già accennammo alle *cinetosi* (pag. 47) e alle malattie nervose, dipendenti dal continuo scotimento a cui sono soggette le persone, che viaggiano molto, ma sovratutto vanno considerati i mezzi di locomozione nella diffusione delle malattie infettive, e nel loro trasporto anche a grandi distanze. Non vi è dubbio che ai treni ed ai piroscafi si è dovuta l'enorme estensione della recente epidemia influenzale, e che, nelle città, un gran-

dissimo numero di persone abbiano acquistato la malattia nei *tramways* affollati, ove le persone tossono e starnutano quasi l'una sul viso dell'altra, e l'aria del veicolo si riempie di spruzzi di secrezioni infette.

Le condizioni del lavoro nella vita industriale moderna espongono gli operai a cause molteplici e gravi di malattie (*malattie professionali*). È triste pensare, che la ricchezza ed il benessere delle popolazioni spesso non si acquistano, se non a prezzo della salute e della vita di coloro, che rappresentano la sorgente prima del progredire della civiltà.

In molte industrie la salute degli operai a poco a poco si altera e la loro vita inevitabilmente si abbrevia. Basti pensare alle condizioni dei minatori, dei tessitori, dei lavoranti di metalli velenosi, ecc. L'umanità ha fino ad ora fatto assai poco per queste vittime del progresso civile, ma tuttavia in molti paesi si comincia a pensare seriamente ad una questione sociale di sì grande importanza, e si va iniziando una legislazione sul lavoro, intesa a proteggere gli operai, a salvaguardarli per quanto è possibile dalle cause morbose professionali o a diminuirne almeno gli effetti di queste.

Il medico, comprendendo, che i suoi doveri umanitari non si restringono alla cura degli ammalati, ma sovratutto riguardano la prevenzione delle malattie e la difesa sociale contro tutte le cause morbose, deve occuparsi con cura speciale di questo capitolo della patologia e istruire gli operai dei pericoli, ai quali si espongono nell'esercizio del loro lavoro e insegnare i mezzi, con cui questi pericoli possono venire eliminati o diminuiti.

Su questo argomento non possiamo però qui dilungarci e rimandiamo il lettore ai trattati speciali sulle malattie del lavoro. A noi basterà adesso dare un elenco delle principali malattie professionali.

Le professioni possono agire come cause dirette o predisponenti di malattie. Cause dirette, in quei casi, in cui l'operaio si espone all'azione di gas o di polveri velenose o maneggia sostanze infette o è costretto a sforzi, che alterano gli organi della circolazione e del respiro o che producono deformità. Cause predisponenti, in quei casi, in cui l'operaio è costretto a vivere in condizioni antigieniche, a respirare aria viziata, a faticare oltre i limiti e oltre il potere dell'organismo.

Elenco delle principali malattie del lavoro insieme alle categorie degli operai che ne sono colpiti.

I. Enfisema polmonare e ipertrofia del cuore: facchini, caricatori, manovali, soffiatori di vetro, suonatori di istrumenti a fiato.

II. Deformità professionali:
a) deformazioni del torace: calzolai;
b) cifosi e scoliosi: minatori;
c) ginocchio valgo (*factory leg*): muratori;
d) un ginocchio varo e l'altro valgo: fornai;
e) piede piatto: fattorini e camerieri.

III. Crampi professionali:
Crampo degli scrivani, dei pianisti, dei telegrafisti, dei violinisti.

IV. Dermatosi professionali:
a) eczemi: arrotini, scalpellini, tessitori, pellicciai;
b) rogna della vainiglia;
c) rogna del chinino;
d) rogna dello zucchero;
e) rogna dell'acqua: conciatori, minatori, lavandai;
f) malattia delle bacinelle: setaiuole.

V. Malattie infettive:
a) tubercolosi: tessitori, cenciaiuoli, sarti, minatori, ecc.;
b) tetano: tessitori di juta;
c) carbonchio: conciatori, cardatori di lana, cenciaiuoli;
d) morva: cavallerizzi, stallieri;
e) anchilostomiasi: minatori, mattonai, fornaciai.

VI. Intossicazioni professionali, con polveri:
a) antracosi: minatori di carbone, fuochisti, spazzacamini;
b) calicosi: scarpellini, arrotini;
c) siderosi e argirosi: lavoranti di ferro e di altri metalli;
d) tiopneumoconiosi: lavoranti con lo zolfo.
Con gas:
a) intossicazioni con ammoniaca: fabbricanti di ghiaccio, tintori;
b) intossicazioni con acido fluoridrico: lavoranti in vetro;
c) intossicazioni con anidride solforosa: tintori, cartai;
d) intossicazioni con ossido di carbonio: gasisti, minatori, macchinisti;

e) intossicazioni con acido solfidrico: fabbricanti di concimi e di zolfanelli;

f) intossicazioni arsenicali: tintori;

g) intossicazioni con fosforo: fabbricanti di fiammiferi.

Con metalli:

a) saturnismo: fonditori, tipografi, verniciatori;

b) idrargirismo: chirurgi, infermieri.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

NERI, *Atti della Soc. Tosc. d'Igiene*, 1915, f. 1.

MAXWEL WILLIAMSON, *The Journ. of State med.*, 1917.

BRENNER, *Sanitary Record*, 1916, 18 febbraio.

GALEAZZI, *Giorn. della R. Soc. ital. d'Ig.*, 1916, n. 4.

CANELLA, *L'igiene delle Scuole*, maggio, 1915.

MANCIOLI, *Policlinico*, Sez. prat., 1915, maggio.

DI VESTEA, *L'igiene delle scuole*, 1915, febbraio.

LUSTIG, *Igiene della Scuola*, Milano, II ed., 1912.

Sulla patologia del lavoro, vedi:

HIRT, *Le malattie dei lavoratori*, 1871-76.

EULEMBURG, *Handbuch der Gewerbes-Hygiene*.

PIERACCINI, *Patologia del lavoro*, Milano 1906.

Vedi anche il periodico *Il Lavoro*, edito dal Prof. DEVOTO a Milano.

CAPITOLO VIII.

L'alimentazione e l'inanizione nei loro rapporti eziologici con le malattie.

I. — ALIMENTAZIONE NORMALE DELL'UOMO.

Crediamo opportuno riportare alcuni dati di fisiologia alimentare, come punti fissi per le questioni di patologia, che ora esporremo.

La fisiologia dell'alimentazione ha ripreso in questi anni di guerra un'importanza grandissima, perchè ai singoli governi importava stabilire il *minimum* dei diversi alimenti, compatibile con l'igiene delle popolazioni civili, e le diete da assegnarsi ai soldati, tenendo conto delle eccezionali loro condizioni di vita. Per questo si sono formate, per opera di accademie scientifiche, nei vari paesi dell'Intesa, com-

missioni destinate a studiare i problemi della nutrizione, ed è stata anche nominata una Commissione Scientifica Interalleata con mansioni ufficiali.

Questi problemi pratici dell'alimentazione normale sono quantitativi e qualitativi, ed il primo, che ha fondamentale importanza, è quello delle calorie totali, che deve introdurre una persona, per mantenersi in condizioni normali di vita.

Vengono dopo i problemi qualitativi, che riguardano cioè il modo, con cui debbono essere distribuite queste calorie fra i tre diversi tipi fondamentali di cibi, e cioè *proteine, grassi* e *idrati di carbonio*; poichè la legge della isodinamia di Rubner, cioè della sostituibilità di un cibo con un altro per il bilancio energetico totale, ha valore, come è noto, solo entro un campo limitato.

La Commissione Scientifica Interalleata per l'alimentazione ha proposto la seguente razione *media basale* per l'*uomo medio* del peso di 70 kg., il quale compia un lavoro moderato di 8 ore al giorno:

proteine	gr.	100	=	410	calorie (lorde)
grassi	»	75	=	697	»
idrati di carbonio .	»	540	=	2214	»
Totale	gr.	715	=	3321	»

Per le truppe combattenti, obbligate ad un più duro lavoro, il valore calorico totale dei cibi dovrebbe raggiungere le 4000 calorie, con 140-150 gr. di proteine e 100 gr. di grassi.

Sul minimo di proteine indispensabili per mantenersi sani ed atti al lavoro, molto si è discusso sino dal tempo, in cui Chittenden, sulla base di molti esperimenti ed osservazioni, affermò, che la quantità di proteine assolutamente necessaria si può ridurre assai.

Più di recente questa affermazione fu appoggiata da Hindehede, che dimostrò esser possibile la salute e il lavoro con 30-60 gr. di proteine al giorno. Ma su ciò non si devono basare conclusioni generali.

Vi sono differenze di razza, di clima, di abitudini tra i vari popoli, differenze individuali notevoli nello stesso popolo, le quali fanno sì, che una data quantità di proteine sia sufficiente per alcuni, insufficiente per altri.

Oltre a ciò si deve notare, che le proteine, di cui una quantità è indispensabile per le ricostruzioni cellulari, hanno non solo un valore energetico, ma anche un valore *dinamico*.

Esse permettono una migliore utilizzazione delle altre sorgenti di energia e perciò se ne deve accrescere la quantità, quando si richieda un maggior lavoro dall'organismo.

Non è improbabile inoltre, che certi prodotti intermedi, provenienti dai cibi carnei, abbiano anche un'azione eccitante sul sistema nervoso.

Sempre a proposito delle proteine si presenta poi un altro problema e cioè che non è indifferente usar come cibi le une piuttosto che le altre.

Si sa, che queste sostanze sono composte in modo differente dai diversi aminoacidi, che alcune di esse non contengono certi aminoacidi che sono insostituibili, perchè l'organismo umano non può fabbricarli da sè: quali l'arginina, la lisina, la tirosina e il triptofano. Per questo, affinchè il cibo sia veramente *completo*, è necessario che esso contenga anche proteine animali, ed anzi si può dire che, dei 100 gr. di proteine della dieta basale, da 30 a 50 dovrebbero essere di origine animale.

Anche per riguardo ai grassi sorge il problema pratico del minimo, problema che è stato messo in luce dalle condizioni di guerra, poichè, specialmente in Germania, alla mancanza dei grassi si sono dovute molte e gravi forme morbose. Teoricamente il principio dell'isodinamia vale in modo perfetto tra grassi e idrati di carbonio, ed è poi anche dimostrato che da questi ultimi si possono, nell'organismo animale, formare i primi. Forse le ragioni principali della necessità di un minimo di grassi nel cibo, dipendono dalle influenze, che questi esercitano sulla funzione intestinale, e sull'assorbimento.

Ma oltre che di questi tre tipi chimici di alimenti (proteine, grassi, idrati di carbonio), di altre ancor più complesse e meno conosciute sostanze ha bisogno l'alimentazione umana normale. Recenti esperimenti hanno dimostrato, che, nutrendo animali con proteine, grassi e idrati di carbonio chimicamente puri, non solo gli animali non prosperano, ma vanno incontro a malattie discrasiche e alla morte. Ma di ciò vedremo nei seguenti paragrafi.

II. — Gli alimenti come cause di malattie.

Gli alimenti possono divenire causa di malattie in questi casi:

perchè sono ingeriti in quantità troppo grande;

perchè per la loro qualità non si confanno a certi individui;

perchè sono alterati o guasti;

perchè contengono sostanze tossiche.

Gli alimenti, anche normali, ingeriti in quantità troppo grandi, possono essere causa di gastriti e di enteriti. I fermenti digestivi non bastano più alla loro elaborazione, entrano in iscena fenomeni putre-

fattivi, che cagionano alterazioni della mucosa del tubo digerente, e autointossicazioni per riassorbimento.

Alcune sostanze, sebbene non abbiano il valore di alimenti veramente fisiologici, pure sono entrate nell'uso comune in modo, che difficilmente l'uomo ne può far senza. Tali sono l'alcool, i caffeici, le droghe, ecc. L'abuso di questi *pseudo-alimenti* di abitudine può essere molto dannoso per la salute; e specialmente l'abuso dell'alcool, che è veramente una piaga sociale. L'*alcoolismo* acuto e cronico può essere causa diretta di morte e certamente produce moltissime malattie, quali l'arteriosclerosi, la nefrite interstiziale, la cirrosi epatica, forme di malattie mentali. L'alcoolismo è una delle principali cause di degenerazione della razza.

Un'alimentazione troppo ricca di sostanze azotate è pure dannosa per l'uomo e favorisce lo sviluppo di malattie del ricambio, quali la gotta e l'arteriosclerosi. Un'alimentazione eccessiva con idrati di carbonio può essere causa di polisarcia e predisporre al diabete. Recenti ricerche tendono a mettere in evidenza l'importanza dell'ingestione prolungata di sostanze ricche in lipoidi e colesterine per la genesi dell'ateroma.

Alcuni alimenti, innocui per la più gran parte degli uomini, sono per certi individui veri veleni. È noto, che esistono persone, che non possono sopportare i crostacei marini, le fragole, gli asparagi, certi funghi, ecc. e che, dopo l'ingestione di questi alimenti, presentano sintomi di intossicazione, talvolta assai gravi.

In alcuni stati morbosi, l'uso di certi cibi, anche sani e normali, provoca un peggioramento della malattia, e la comparsa di nuovi fenomeni patologici. Così le condizioni di un diabetico peggiorano per il nutrimento con idrati di carbonio: in un nefritico un pasto carneo abbondante può provocare lo sviluppo di uno stato uremico grave.

Gli alimenti alterati, o in via di putrefazione, contengono sostanze eminentemente tossiche. Si comprende quindi come l'ingestione di carne o di pesce guasto possa essere causa di avvelenamenti gravi e anche di morte molto rapida.

Una tipica intossicazione acuta di origine alimentare è anche il *botulismo* o *allantiasi*, dovuto all'ingestione di carni (per lo più salumi e conserve alimentari), in cui ha vegetato, producendo la sua tossina, il *bacillus botulinus* di von Ermengem. È questo un germe anaerobio, che cresce perciò solo in date condizioni, nelle parti profonde di pezzi di carne, nel prosciutto, ecc.: ivi produce una energica tossina (vedi pag. 84), ad azione elettiva sui centri nervosi. Il botulismo è sempre una malattia gravissima.

L'*ergotismo* è un avvelenamento cronico, provocato dall'ergotina, sostanza contenuta in un fungo, la *claviceps purpurea*, che si sviluppa su alcune graminacee, e specialmente sulla segale: il pane fatto con questo cereale così alterato può essere molto dannoso. Sono descritte forme di *tetania epidemica*, riconducibili probabilmente ad ergotismo.

Gli alimenti possono essere tossici, in quanto contengono accidentalmente sostanze velenose o provenienti dai vasi, che servirono a contenere o a preparare certi cibi, o perchè queste sostanze velenose vi furono aggiunte per frode, a fine di conservare le materie alimentari o di modificarne il gusto o l'aspetto.

Così il *saturnismo* (avvelenamento per piombo) può essere provocato dall'uso di acque gazose, contenute in vasi di piombo, di conserve, mantenute in scatole piombate — l'avvelenamento per rame non è raro in causa dell'uso di vasi da cucina di questo metallo, e anche perchè si usa il solfato di rame per dare un bel color verde ai vegetali conservati — l'avvelenamento per arsenico si produce talvolta per ingestione di dolci e sciroppi, colorati con composti arsenicali.

Infine, come vedremo meglio più tardi, certi alimenti possono contenere germi patogeni, i quali vengono così introdotti nell'organismo e possono dare origine a malattie infettive.

L'acqua contaminata con le feci o con altri materiali infettanti può riuscire talvolta veicolo diretto di infezione, specialmente in tempi di epidemie di colera e di tifo.

Anche il latte, se contiene microbi (ed i più frequenti sono quelli della tubercolosi e del tifo) può essere mezzo di trasmissione di malattie.

III. — Insufficienza alimentare quantitativa e qualitativa.

1. *Insufficienza quantitativa di alimenti; inanizione acuta e cronica.* — Allorchè l'organismo non riceve una quantità sufficiente di alimento o ne rimane al tutto privo, sia per impedimenti meccanici nelle vie digerenti, sia per rifiuto tenace dell'individuo stesso (come avviene talvolta negli esaltati, negli isterici, nei pazzi), esso utilizza dapprima le *sostanze di riserva* di cui dispone, poi comincia a consumare certi organi e tessuti.

Fino a che questo consumo non raggiunge gli organi più essenziali, l'esistenza si può prolungare, poi sopraggiunge la morte, di cui però la causa immediata non ci è ancora ben conosciuta.

In generale la morte per inanizione ha luogo, quando l'individuo ha perduto il 40 per cento del proprio peso. Gli animali giovani tolle-

rano meno l'inanizione di quelli adulti (Chossat). L'uomo normale, salvo eccezioni, può vivere in completa inanizione anche dodici giorni. Il digiunatore Succi resistette per trenta giorni al digiuno (Luciani). A detta degli psichiatri, certi melanconici, che ingeriscono solo acqua possono vivere alle volte oltre due mesi.

Nell'inanizione non tutti i tessuti vengono egualmente e contemporaneamente consunti. Il primo a sparire è il tessuto adiposo; poi si consumano i muscoli volontari; poi si alterano il fegato, la milza, il midollo osseo e il sangue. Il muscolo cardiaco e il sistema nervoso centrale non diminuiscono nè in volume nè in peso; essi, anche durante l'inanizione, si nutrono a spese degli altri tessuti.

Vedremo più tardi come si comporti il ricambio materiale nell'inanizione (vedi *Patologia del ricambio materiale* [vol. II]).

Quanto abbiamo ora esposto vale per l'*inanizione acuta*. Più frequente, purtroppo, e più lungamente dolorosa, e nei riguardi sociali più importante, è l'*inanizione cronica*, che proviene da insufficienza di alimentazione. Gli individui, che vi sono sottoposti, soggiacciono più facilmente ai germi infettivi, non solo in tempo di epidemie, ma anche nelle condizioni normali di ogni paese.

Le conseguenze gravi dell'inanizione cronica e come causa diretta di malattia (vedi più innanzi) e come causa predisponente per molte infezioni, sono state oggetto di nuovi e moderni studi ed osservazioni, specialmente in Germania ed in Austria, ove le condizioni alimentari erano e sono ancor oggi gravissime.

Noi ora sappiamo quali siano stati i terribili effetti dell'agonia lenta da fame, a cui sono andati incontro i nostri prigionieri e le popolazioni delle terre invase. Queste conseguenze ci appaiono ancor oggi nell'aumento spaventoso della tubercolosi e di tutte le forme, che si basano su discrasie alimentari.

Ma oltre a ciò si sono manifestati i seguenti fenomeni nelle persone che più hanno sofferto: estremo dimagramento, debolezza, apatia, alterazioni delle facoltà mentali, pallore e colorito giallognolo della cute, riduzione fino al 50 % dell'emoglobina, diarrea a tipo dissenterico, malattie cutanee, impetigo ed eczema, disturbi visivi ed emeralopia.

2. *Insufficienza alimentare qualitativa*. — Come si è già accennato per mantenere la salute e la vita non basta che i cibi siano quantitativamente sufficienti, ma è necessario anche, che essi contengano tutte le numerose sostanze, che sono indispensabili al ricambio organico.

Molte malattie si producono, perchè il cibo è qualitativamente incompleto o imperfetto.

Su questo riguardo sono state fatte molte ricerche e si sono sviluppate varie dottrine, che servono come base eziologica per un gruppo di malattie sicuramente connesse con una alimentazione viziata. Le principali di queste dottrine sono:

a) *Teoria della alimentazione incompleta.* — Queste riguardano specialmente le *proteine*, poichè come si è detto a pag. 102, non tutte le sostanze proteiche contengono tutti gli aminoacidi indispensabili.

Così gli animali, a cui si somministri sola gelatina, muoiono, perchè la gelatina manca di cistina, di tirosina, di triptofano. I ratti giovani, tenuti a dieta di sola gliadina (che è una proteina del riso o del frumento) subiscono disturbi dell'accrescimento, perchè questa proteina non contiene lisina. Più importanti ancora sono le ricerche, fatte da Albertoni e Tullio, da Passerini e da Baglioni, sull'alimentazione degli animali con sola farina di granturco o con la zeina, che è il principale costituente proteico del granoturco. La zeina manca di tirosina e di triptofano e perciò gli animali, così nutriti, vanno incontro a fenomeni d'insufficienza alimentare, che si comprendono con il nome di *maidismo*, e che a lungo andare producono la morte. Basta aggiungere alla farina di granturco un po' di tirosina e di triptofano perchè tali alterazioni non si producano. Su ciò torneremo a proposito della pellagra.

Questa teoria, dell'alimentazione imperfetta, si deve estendere anche, secondo lo Stepp, ai *lipoidi* (lecitina, colesterina, cerebrina, mielina, ecc.), poichè gli alimenti, che hanno subìto estrazioni con i solventi dei lipoidi (alcool, acetone, ecc.), sebbene ancora digeribili e atti al ricambio organico, producono, negli animali nutriti con essi, gravi disturbi alimentari, che non hanno più luogo, quando a questi alimenti modificati si torni a mescolare un po' del prodotto dell'estrazione alcoolica, contenente lipoidi di varia natura.

Inoltre è da notarsi, che i lipoidi vanno incontro a notevoli alterazioni nei processi di conservazione delle sostanze alimentari, e anche per questa ragione una dieta, unicamente composta di cibi conservati, a lungo andare produce gravi disturbi. Sulle ragioni della necessità dei lipoidi nell'alimentazione non abbiamo notizie precise. Sappiamo solo, che i lipoidi entrano a far parte essenziale della struttura di tutte le cellule, e forse l'organismo non è capace di fabbricare ogni specie di lipoidi da sostanze, che non abbiano questo carattere.

Come malattie per alimentazione incompleta vanno ricordate anche certe emopatie (oligocitoemie, oligocromoemie), conseguenti all' uso esclusivo di cibi privi di *ferro* (latte) e le malattie delle ossa, fra cui forse anche la rachitide, per cibi privi o quasi di *calcio*.

b) Teoria delle vitamine. Avitaminosi. — Numerose ricerche di Funk, di Shimanura e Odake, di Ejichmann hanno dimostrato, che la razione alimentare giornaliera deve contenere certe sostanze indispensabili, che sono state designate col nome generico di *vitamine.* Queste sostanze si trovano nella crusca di riso e di frumento, nelle frutta e negli erbaggi freschi, nel succo di limone e nel latte. Alcune sono azotate, altre no e, secondo certi autori, si avvicinerebbero ai corpi purinici. Sono in genere piuttosto labili, e si alterano nell'ebollizione prolungata e nei processi di conservazione dei cibi; dunque si trovano essenzialmente negli alimenti freschi. Agiscono in dosi piccolissime, dosi di pochi centigrammi e milligrammi e per questo si pensa, che la loro funzione sia analoga a quella dei fermenti, cioè siano da considerarsi come attivatori o catalizzatore dei processi del ricambio (Centanni). La loro mancanza produce quelle malattie, che si chiamano *avitaminosi.*

Le ricerche, a cui abbiamo accennato, ripetute da moltissimi autori ed eseguite prima su piccioni e polli e poi anche su piccoli mammiferi, consistono specialmente in questo.

Se si nutrono i suddetti animali con cibi secchi, privi di vitamine e cioè con riso brillato, con grano privato della buccia e del germe, ecc. si vede comparire in essi una tipica *polinevrite* con edemi e disturbi cardiaci, e infine gli animali muoiono in uno stato di profonda discrasia.

Se a questi cibi si aggiunge un po' di buccia di riso, di cruschello di grano, ovvero una certa quantità di erbaggi freschi, gli animali non si ammalano o guariscono se erano ammalati. Si è concluso perciò che questi cibi accessori contengono vitamine.

c) Monofagismo. — È una terza dottrina, sostenuta principalmente dal Volpino, e basata su questi fatti (per vero dire rimasti ancor circoscritti), che cavie, alimentate *con una sola specie di cibo*, per esempio con un solo cereale o con sole patate, mostrano fenomeni discrasici gravi e muoiono in 40 o 50 giorni. Basta variare la dieta, aggiungendovi erbe diverse, perchè le cavie si mantengano in perfetta salute. Si noti, che non si tratta di mancanza di vitamine, perchè anche l'aggiunta di estratti, contenenti vitamine, al cibo monolaterale, non produce che miglioramento parziale dei sintomi e non prolunga di molto la vita degli animali monofagi.

Secondo il Volpino, la ragione principale dei dannosi effetti del monofagismo, si dovrebbe cercare in una ipersensibilizzazione dell'organismo verso i principi specifici contenuti nel cibo esclusivo. Questa ipersensibilità sarebbe ancora maggiore, quando il cibo fosse più o meno alterato.

In altre parole i fenomeni morbosi del monofagismo si dovrebbero ricondurre ad un vero stato di *allergia* (v. il capitolo sull'anafilassi).

Alcuni recenti esperimenti di Voegtlin e Lake mettono pure in luce le conseguenze di un cibo unilaterale ed alterato. Questi autori constatarono polinevriti, discrasia e morte, nei cani e nei gatti nutriti con carne di bue magra, riscaldata a 120° insieme a carbonato di soda; si noti che tale cibo conteneva tutti gli aminoacidi indispensabili e anche vitamine, solubili nei solventi dei grassi.

IV. Malattie da alimentazione imperfetta o viziata.

Queste formano un gruppo a parte di discrasie, che hanno caratteri comuni. Dalla storia della loro investigazione eziologica, si vede, che per tutte è stato percorso lo stesso cammino e si sono credute dipendenti da inanizione cronica, da intossicazioni, da infezioni. Ora sembra quasi sicuramente dimostrata la loro origine alimentare, per quanto si discuta ancora sulla applicazione delle tre teorie, che abbiamo ora esposte. Crediamo opportuno trattare brevemente di ciascuna di queste malattie.

1. — *Pellagra.* — La pellagra è una malattia endemica, non contagiosa, comune alle popolazioni, che si nutrono specialmente di mais, assai diffusa in Italia, in Rumania, nel Tirolo e nel Nord-America.

Il Nord dell'Italia è il paese, in cui maggiormente infierisce la pellagra: qui la malattia è conosciuta sino dal 1700. Però ora la pellagra è in sensibile diminuzione.

È diffusa specialmente nelle campagne e tra la popolazione povera, mentre le città rimangono libere dalla malattia.

I primi attacchi, come pure le recidive, compaiono in Italia specialmente in primavera.

È comune a tutte le età: ma è eccezionale nei primi mesi di vita. Non sembra ereditaria, quantunque non raramente figli di pellagrosi mostrino debolezza fisica e altre stigmate degenerative.

Il *decorso della malattia* è assai vario: esistono casi assai acuti, a esito letale in alcune settimane, e forme croniche con remissioni e durata di anni.

Le lesioni dell'apparato digerente si esplicano, clinicamente, con diarrea più o meno intensa, lingua impatinata, arrossata con fessure nel mezzo ed ai bordi, gengive rosse, gonfie, facilmente sanguinanti come nello scorbuto, piorrea alveolare. Dal lato *anatomo-patologico* nei casi acuti si ha il reperto di una gastrite acuta ulcerosa e di

un'enterite con ulcerazioni dell'intestino tenue e crasso, rare nel duodeno: nei casi cronici la mucosa si presenta pallida, coperta di muco, atrofica, la parete muscolare assottigliata: fegato in istato di atrofia, con fatti degenerativi.

La *dermatite pellagrosa* è pure uno dei segni più importanti della malattia: appare in forma tipica, simmetrica al palmo della mano e ai polsi (guanto pellagroso), alla nuca, al viso, ai piedi (scarpa pellagrosa). La pelle, dopo ripetute recidive, diventa rugosa, atrofica, sottile anche negli individui giovani.

Fenomeni nervosi della pellagra sono l'aumento o la diminuzione dei riflessi, l'atrofia muscolare comune nei casi cronici, il tremore delle mani, della lingua, delle labbra, i crampi di alcuni gruppi muscolari, l'andatura spastica o atassica e infine sintomi tetanici, epilettiformi, paralitici.

I *disturbi psichici* appartengono al quadro tipico delle forme gravi pellagrose. Dal punto di vista anatomo-patologico nel sistema nervoso si nota: ispessimento delle meningi, edema cerebrale, iperemia con idrope dei ventricoli. Microscopicamente notasi degenerazione delle cellule nervose corticali, formazione di vacuoli, più tardi atrofia delle cellule degenerate. Nel midollo spinale vi è dilatazione vasale ed edema nei casi acuti, degenerazione dei cordoni posteriori e del tratto piramidale diretto. Nel simpatico si manifestano fatti degenerativi, specie nei gangli addominali.

La mortalità nei pellagrosi è varia nei diversi paesi. In Italia è circa il 4 %, in America la mortalità è assai più elevata e raggiunge sino il 50 %.

Le teorie eziologiche sulla pellagra sono molteplici e si possono così raggruppare:

Teorie parassitarie: teoria di Sambon; teoria di Tizzoni; teoria di Long;

Teorie zeistiche o maidiche: teoria del granturco guasto (Lombroso); teoria della tossicità del granturco anche sano (Lo Monaco, Szumowski, Zuntz); teoria dell'insufficienza alimentare del granturco (Lussana, Albertoni, Passerini, Baglioni); teoria dell'avitaminosi (Funk); teoria del monofagismo (Volpino).

Le teorie parassitarie, ancora seguite da alcuni, sono dai più abbandonate ed ormai si può sicuramente porre la pellagra tra le malattie alimentari. Tuttavia anche queste opinioni vanno qui brevemente ricordate.

Tizzoni considera come agente patogeno della pellagra un microrganismo, che chiamò *strepto-bacillus pellagrae* e che si può isolare dal

sangue, dal siero, dalle feci dei pellagrosi cronici, dai liquidi organici (latte, liquido cefalo-rachidiano). Questa teoria è molto discussa, specie per i risultati negativi ottenuti da molti altri ricercatori (Lawinder, Bezzola, Cesa-Bianchi, Agazzi, Perroncito ed altri).

Sambon, in base a recenti sue ricerche, fatte anche in Italia, afferma la *natura parassitaria della pellagra*, negando ogni rapporto tra essa e il granturco. Egli si basa sul fatto, che la pellagra ha una disposizione topografica ben definita e caratteristica, che i focolai endemici di pellagra sono rimasti gli stessi in molti luoghi per almeno un secolo. Secondo Sambon, questi focolai sono strettamente legati a correnti d'acqua e ad un piccolo insetto ematofago del genere *simulium*, che trasmetterebbe un tripanosoma o forse un *virus* invisibile.

Ma le ricerche, fatte su questo argomento dalla Commissione ministeriale per lo studio della pellagra, riuscirono completamente negative.

Inoltre si deve ricordare anche la nuova teoria parassitaria del Long, il quale riconosce in un'ameba parassita dell'intestino la causa determinante della pellagra.

Le teorie tossico-zeistiche sono specialmente legate al nome di Cesare Lombroso.

La *teoria del Lombroso*, basata su dati epidemiologici, storici, clinici e sperimentali, riconosce nella pellagra l'effetto di un'intossicazione prodotta da veleni contenuti nel mais guasto, per azione di dati microrganismi, per sè stessi innocui all'uomo.

Le ricerche del Lombroso hanno portato a conoscenza una serie importantissima di fatti nuovi, ma però non hanno dimostrato quale sia l'agente della pellagra.

Studii metodici sull'argomento furono fatti da molti ricercatori: vennero isolati dal mais guasto un numero rilevante di microrganismi (schizomiceti, mucedinee, perisporiacee, blastomiceti, ifomiceti); da altri (Gosio, Ferrati, Di-Pietro, Ceni) fu attribuita la fermentazione del mais al *penicillium glaucum*, il quale produrrebbe sostanze dotate di reazione fenolica: gli estratti di mais così alterato riescono tossici per il coniglio.

L'*ipotesi di un contenuto tossico nel granturco anche sano* e della dipendenza eziologica della pellagra da questa sostanza tossica, fu sostenuta da Zuntz e da altri autori. Secondo Aschoff e Raubitscheck la sostanza dannosa, insita nel granturco, avrebbe proprietà fotodinamiche e quindi la luce sarebbe l'agente diretto, almeno di alcuni fenomeni morbosi e specialmente delle alterazioni cutanee nella pellagra. Queste conclusioni non furono però confermate da molti altri autori (Babes, Sormani, Tizzoni, Rondoni).

La *teoria dell'insufficienza alimentare del granturco*, come causa della pellagra, si basa sovratutto sugli esperimenti, che dimostrarono l'incapacità dell'alimentazione maidica esclusiva a mantenere la salute e la vita degli animali; sulle ricerche del Baglioni, che posero nettamente in evidenza l'insufficienza alimentare della zeina e infine sulle determinazioni chimiche, che dimostrarono l'assenza nella zeina di aminoacidi eterociclici, indispensabili per l'organismo.

La *teoria dell'avitaminosi* è stata sostenuta dal Funk e dal Rondoni. Quest'ultimo autore ritiene inoltre che l'avitaminosi sia complicata da fatti di denutrizione cronica.

La *teoria della sensibilizzazione da monofagismo* infine è sostenuta dal Volpino, che si basa sovra tutto su certe reazioni anafilattiche dei pellagrosi, dopo l'iniezione sottocutanea di estratti di granturco guasto.

Come conclusione si può dire, che non è improbabile, che i fatti contemplati da queste tre ultime teorie (mancanza di certi aminoacidi, mancanza di vitamine, stato allergico provocato da sostanze contenute nel granturco guasto) si uniscano, per provocare il quadro clinico della pellagra, che deve essere considerata come una malattia alimentare maidica.

2. – *Beri-beri o kakké.* — È sul finire del secolo XIX che, grazie ai lavori di medici coloniali (Ejikmann, Guyns, Fraser, Takaki), cominciò un po' di luce su questa forma morbosa.

Essa venne studiata in Olanda su militari, rimpatriati dalle Colonie (Giava, Batavia), nelle quali il beri-beri domina, specialmente nei luoghi (prigioni, caserme), dove havvi affollamento di persone in cattive condizioni igieniche.

È una malattia, che si presenta con gravi disturbi vasomotori e di sensibilità agli arti inferiori, con tachicardia, con dispnea intermittente e con infiammazioni, che portano alla degenerazione dei nervi periferici: è in fondo una vera *polinevrite*.

Il quadro clinico del beri-beri, secondo Bälz e Miura, si può dividere in quattro forme diverse: una forma sensitivo-motoria, una forma asciutta, atrofica, una atrofica-idropica, una acuta perniciosa. Le varie forme possono anche passare l'una nell'altra.

Non mancarono neppure per questa malattia i sostenitori della teoria bacterica e, mentre alcuni autori ammettevano, che l'ingresso dell'ipotetico virus avvenisse per il tubo gastro-enterico, Glogner considerava come punto di ingresso piccole ferite della cute del piede, avendo osservato, come, nel maggior numero dei casi, la malattia si inizia con un edema pretibiale.

Furono isolate, coltivate e ritenute agenti specifici numerose e svariate specie di cocchi (specialmente diplococchi) (Pekelharing, Winkler, Golanone, Tsuzuki) e bacilli (Ejikmann): altri (Glogner, Woorthius, Faiardo, ecc.) affermano di aver scoperto, nel sangue dei malati, un protozoo che vivrebbe, come quello della malaria, negli eritrociti.

Tutte queste ricerche non furono, per ora, confermate e non resistono ad una critica severa.

Con Wernich e van Lecut sorse e si avvalorò l'ipotesi di un nesso causale tra il *consumo del riso e il beri-beri*. Su questa via si iniziarono poi le ricerche successive di Takaki, di Ejikmann, di Vondermann, di von Dieren, di Miura, di Jamagiva, che consideravano anzi il beri-beri come cagionato da un *veleno dei nervi*, che si troverebbe in una qualità cattiva di riso, che si notò essere il principale nutrimento fra i colpiti dal male.

E questa opinione troverebbe conferma nelle ricerche di Mott e Halliburton, i quali dal sangue di un malato, ricavarono un prodotto tossico per i nervi periferici degli animali a cui venga inoculato.

Che il beri-beri sia in nesso causale colla qualità del nutrimento, lo confermano le osservazioni dell' Ejikmann su una malattia, che a Batavia sorge anche spontanea nei polli, nutriti con riso guasto, e poi quelle numerosissime ricerche, che abbiamo già ricordate e che dimostrano come piccioni, polli e altri animali, tenuti a solo riso sbucciato, si ammalano di una tipica polinevrite, di un vero beri-beri sperimentale, mentre basta l'aggiunta al riso brillato di poco cruschello o buccie di riso per prevenire la malattia o farla guarire. Ciò serve anche per gli uomini malati di beri-beri. Colla brillatura il riso è spogliato delle parti più ricche in vitamine (Funk) e così si ha ogni ragione per ritenere il beri-beri come una tipica *avitaminosi*.

3. *Scorbuto*. — Lo *scorbuto* è una malattia discrasica, che si presenta con caratteristiche alterazioni: cachessia, stomatite, profonde ulcerazioni alle gengive, ecchimosi sulla pelle, petecchie follicolari, talora ulcerazioni della pelle, emorragie gastriche e intestinali, e, nelle forme gravi, anche emorragie intramuscolari e delle sierose. Questa malattia compare sporadica, ma il più delle volte in forma endemica o epidemica, dove vivono agglomerate e affollate (a bordo delle navi, nelle prigioni, nelle caserme, ecc.) molte persone, in cattive condizioni igieniche (cattivo e insufficiente nutrimento, ambienti freddi, umidi, male aereati).

Nei bambini, tenuti a latte condensato o a latte sterilizzato all'autoclave, senza altri cibi, insorge il morbo di Barlow o *scorbuto infantile*.

Si credette dapprima, che lo scorbuto fosse dovuto ad un contagio vivo, ma le ricerche bacteriologiche, intraprese col sangue e cogli organi di scorbutici, diedero risultati troppo incerti e contradittori (Kamen, Rosmel, Babes, Bornträger, Affanasieff, Testi e Bebi, Gnudi e Andruzzi), perchè la teoria parassitaria dello scorbuto possa più sostenersi.

Si deve invece considerare questa malattia, come una discrasia, dovuta ad alimentazione scarsa, viziata ed esclusiva (cibi secchi e sterilizzati o conservati con la salatura, ecc.). Secondo il Funk, lo scorbuto umano rientra anche esso nella classe delle avitaminosi. Secondo il Volpino, i fenomeni morbosi dello scorbuto, come anche quelli del beri-beri, si possono spiegare con la dottrina della sensibilizzazione monofagica.

Lo scorbuto è stato sperimentalmente riprodotto nelle cavie (Holst, Fröhlich), tenute ad avena sola o ad altri cereali secchi, con aggiunta d'acqua; eppure questi cereali contengono sufficienti quantità di sostanze azotate e non azotate, che dovrebbero bastare per il bilancio organico. Le cavie si salvano dallo scorbuto sperimentale mediante quantità anche piccole di verdure fresche, di succhi di frutta (limone), di latte crudo: tutte sostanze, che devono perciò considerarsi ricche di principii antiscorbutici (vitamine) e che agiscono benissimo anche contro lo scorbuto dell'uomo.

Altri recenti esperimenti sullo scorbuto sono stati fatti da Weill e Monriquand e da Pitz.

4. *Edemi da fame.* — Questa nuova malattia, pure dipendente da alimentazione insufficiente e viziata, è stata da poco studiata in Germania ed in Austria. In essa, a tutti gli altri segni di una grave inanizione cronica (v. pag. 105), è caratteristica la formazione di edemi.

I primi casi sono stati descritti in Polonia da Budzynski e Chelkowsky e in Germania da Strauss, da Prym, da Knack e da molti altri. Gli edemi somigliano, e per l'aspetto e per la sede, agli edemi dei nefritici; ma la funzione renale degli ammalati si dimostra integra, poichè l'orina è di giusta concentrazione, non abbondante, priva di albumina e di cilindri.

Sulla origine di questi edemi molto si è discusso. Strauss li fa dipendere da vizi di cuore scompensati; altri ammettono che si tratti di disturbi di nutrizione, dovuti a dissenteria, Prym li considera come conseguenti a difetto di grassi, di albumina o di vitamine.

Si è constatato inoltre, che questi edemi sono sovratutto frequenti nei prigionieri, alimentati con sole patate e perciò si ritiene, che sia l'eccesso degli idrati di carbonio, che produca modificazioni nella com-

posizione del sangue, sovratutto in riguardo alle sue proprietà fisico-chimiche (alcalescenza, concentrazione molecolare). La guarigione può avvenire con il ripristinarsi di un'alimentazione normale per quantità e per qualità, di cui facciano parte grassi animali in sufficienti proporzioni.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

Sull'alimentazione normale vedi:

GRAHEM LUSK, *The elements of the Science of Nutrition*, 3.ª editione, Philadelphia and London 1917; *Food in War Time*, id. 1918.

BAYLISS, *The physiology of food and economy in diet.*, London, 1917.

BOTTAZZI e IAPPELLI, *Fisiologia dell'alimentazione*, Milano, Vallardi, 1910.

BOTTAZZI, *Alimentazione dell'uomo*, Napoli, Giannini, 1918.

WOOD and HOPKINS, *Food economy in war time*, Cambridge 1917.

Sugli alimenti come cause di malattie, vedi:

CHARRIN, *Les poisons de l'organisme*, Paris, Masson et C.

BRIEGER, *Ueber Ptomain*, Berlin 1885-86.

KOBERT, *Lehrbuch der Intoxicationen*, Stuttgart 1893.

BRIEGER e MARX nel trattato di Ebstein Schwalbe.

GAUTIER, *Le cuivre et le plomb dans l'alimentation et l'industrie*, Paris 1883.

MENSCH, *Deutsches Arch. f. klin. Med.*, vol. 33, 1883.

Sul digiuno, vedi:

VOIT, HERMANN'S *Handbuch der Physiologie*, vol. 6.

CHOSSAT, *Mémoires de l'Academie royale des sciences des l'Institut de France*, VIII.

LUCIANI, *La fame*, Firenze 1889.

WALLENGREN, *Zeitschr. f. allg. Pysiologie*, 1902.

RICHET, *L'inanition*, 1895.

SLOWTZOFF, *Hofmeister's Beiträge*, vol. 4.

BARDIER, *Faime* nel *Dizionario di Fisiologia* di RICHET, 1893 (contiene molta bibliografia e tratta particolarmente delle forme morbose dell'inanizione).

Sulla alimentazione incompleta, vedi:

ALBERTONI e TULLIO, *Atti della R. Accademia delle Scienze di Bologna*, 1914, 11 gennaio.

PASSERINI, *Atti della R. Acc. dei Georgofili*, Firenze, sez. V, vol, XI, 1914.

BAGLIONI, *Atti della R. Accad. dei Lincei*, vol. 17, f. 9, vol. 22, f. 2.

STEPP, *Biochem. Zeitschr.*, vol. 22, 1909; *Zeitschr. f. Biol.*, vol. 57, 59, 62; *Deutsche med. Wochenschr.*, n. 18, 1914.

Sulla teoria delle vitamine, sulle avitaminosi e sul monofagismo, vedi:

FUNK, *Die Vitamine*, Bergmann, Wiesbaden, 1914 (contiene tutta la bibliografia sull'argomento).

EJIKMANN, *Arch. f. Schiffs-und Tropenhyg.*, vol. 15, 1911.
CENTANNI, *Quaderni di psichiatria*, vol. I, n. 2; *Sperimentale suppl.*, f. 4, 1913.
VOLPINO, *Annali d'Igiene*, vol. XXVIII, 1918.
VOEGTLIN e LAKE, *Amer. Journ. of Phys.*, vol. XLVII, n. 4, 1919.

Sulla pellagra, vedi:

RONDONI, *Sperimentale*, Anno LXIX, f. 4, 1915 (contiene molta bibliografia) *Policlinico*, Sez. prat., Anno 1915.
SAMBON, *Reports on the investigation af Pellagra*, London 1910.
TIZZONI, *La pellagra studiata nelle sue cause*, Unione tip. ed. Torinese, 1913.
LOMBROSO, *La pellagra*, Torino 1892.
LOMONACO, *Rend. Soc. chim. ital.*, vol. I, fasc. 3, sez. II, 1909.
ZUNTZ, *Landwirtschaftl. Jahrbücher*, 1902.
HOLST u. FRÖHLICH, *Zeitschr. f. Hyg.*, vol. 7', 1912.

Sul beri-beri vedi:

EIJKMANN, *Virchow's Arch.*, vol. 148, 1897.
SCHÜFNER, *Münch. med. Wochenschr.*, 1913, n. 12.
WIELAND, *Münch. med. Wochenschr.*, 1913, n. 13.
CASTELLANI e CHALMERS, *Manual of tropical medicin.*, Londra 1913.

Sullo scorbuto vedi:

FRÖHLICH, HOLST e FÜRST, vari lavori, ricchi di bibliografia, nella *Zeitschr. f. Hyg.*, vol. 72, 1912.
RICHARDIÈRE nel *Nouvel Traité de Medecine* di Brouardel e Gilbert.
COMBY e GRANCHER, *Traitè des maladies de l'enfance.*
WEILLE MOURIQUAND, *Journ. de Phys. et de Path. Gén.*, XVII, f. 5. p. 849; *C. R. de la Soc. de Biol.*, LXXXI, 1918, p. 423 e 607.
PITZ, *Journ. of biol. chem.*, XXXIII, p. 471, 1918.

Sugli edemi da guerra vedi:

MC SCOD, *Journ. of trop. Med. and Hyg.*, 1916, 15 giugno.
GÜRGENS, *Rif. nel Journ. of the Amer. med. Ass.*, 1916, 15 aprile.
STRAUSS, *Med. Klinik.*, agosto 1916.
KNACK, *Zentr. of inn. Med.*, 1916.
PRYM, *Deutsche med. Wochenschr.*, 1918, 16 maggio.

CAPITOLO IX.

Cause interne e condizioni eziologiche individuali.

I. — Costituzione, abito e temperamento.

Col nome di *costituzione* s'intende la somma dei caratteri individuali di un organismo, i quali si sono stabiliti in parte per fattori ereditari, in parte per influenze esterne ed interne, che hanno agito durante tutto il periodo dello sviluppo. Fra le influenze interne principalissime sono quelle che dipendono dalle *ghiandole endocrine* (ghiandole sessuali, tiroide, ipofisi, ecc.) e dei loro *ormoni morfogenetici*, i quali regolano l'armonia della sviluppo corporeo. Su ciò si veda la patologia degli organi a secrezione interna (Parte VIII del II volume).

Dall'insieme dei caratteri individuali dipende la *varia resistenza* che un essere può opporre alle diverse cause morbose, e questa condizione caratteristica può essere duratura, o può cambiare col mutare della nutrizione, del metodo di vita, della professione, ecc., o col sopravvenire di malattie; dipende ancora dalla struttura del corpo, dal rapporto esistente fra le singole parti che lo compongono, dalla loro attitudine al normale funzionamento, dal potere degli organi regolatori.

L'espressione esterna della costituzione si chiama *abito.* Ne è parte integrale il *temperamento,* che è la manifestazione dello stato d'animo dell'individuo e della sua attività cerebrale.

Alla costituzione, all'abito e al temperamento si dava per il passato una grande importanza, e si distinguevano artificiosamente le varie costituzioni in tanti gruppi, mentre ciò è in realtà impossibile, poichè tanti sono gli uomini, tante sono le costituzioni.

Secondo De Giovanni, la costituzione sarebbe rappresentata dall'insieme dei caratteri morfologici e funzionali, coi quali una parte qualsiasi dell'organismo o l'organismo tutto intiero di un individuo si differenzia da ogni altro (Viola). Sono compresi fra i caratteri morfologici gli esterni e gli interni, i macroscopici e i microscopici, e fra i funzionali anche i biochimici (Viola).

De Giovanni distingue la *costituzione d' insieme* dell'individuo, che è la risultante della organizzazione di ogni singolo apparecchio, di ogni tessuto, di ogni organo, di ogni cellula, dalla *costituzione parziale* di ogni apparecchio, di ogni tessuto, di ogni organo, di ogni

cellula. La costituzione parziale sarebbe una realtà determinabile, mentre la costituzione di insieme è un'astrazione che sfugge ad ogni esatta determinazione. Uniformandosi ad un concetto svolto dal Virchow, il De Giovanni s'inspira al criterio, che è di maggior importanza conoscere la sede della singola robustezza o debolezza nell'organismo (criterio localistico), che non la robustezza o debolezza generale dell'organismo nel suo insieme.

Ma ancor oggi, nel linguaggio della pratica medica, si dice *robusta* e *vigorosa* la *costituzione* di quegli individui, che hanno corpo ben costruito, sistema osseo e muscolare ben sviluppato, polso ampio e tranquillo, grande capacità respiratoria, ben attive le funzioni nutritive e della digestione. In questi individui si ha una grande attività dello scambio materiale; è pronta la rigenerazione dei loro tessuti; la loro resistenza alle cause di malattie è forte. Il vigore e la robustezza sono più frequenti nell'uomo, fra i 20 e i 50 anni; queste qualità sono più rare nelle donne. Secondo De Giovanni, la costituzione robusta è quella ben equilibrata, che è caratterizzata da una larga possibilità di sforzo funzionale nelle esigenze improvvise create dall'ambiente (Viola).

La *costituzione debole*, che è poco resistente agli insulti esterni e interni, che sono cause di malattie, è il contrapposto, e si distingue in *irritabile* e *linfatica*. La prima si osserva nelle donne e nei bambini che hanno poco sviluppo muscolare, colorito cutaneo pallido, facoltà intellettuali pronte, temperamento irritabile. I medici antichi la qualificavano *d'irritabilità cerebrale*, quando al minimo rialzo della temperatura l'individuo delirava; *d'irritabilità spinale*, se erano facili le convulsioni. Tra le costituzioni deboli, irritabili, sono anche da comprendersi la *costituzione catarrale*, che si riconosce per la pelle sottile, che suda facilmente, e per la disposizione alle affezioni catarrali, e la *costituzione biliosa*, caratterizzata dal colorito olivastro della cute, dalla cupa pigmentazione dell'iride e da una pronta reazione nervosa.

La *costituzione linfatica* si caratterizza per un abbondante sviluppo di adipe in tutti i tessuti, e per tumefazioni delle ghiandole linfatiche. Nei bambini havvi una sensibile iperplasia del tessuto adenoide, ed uno scarso sviluppo dei muscoli; tarda è la reazione nervosa, lento il ricambio materiale, e poco vigorosa la rigenerazione degli elementi cellulari. Nella costituzione linfatica è diminuita la resistenza organica.

L'*abito*, come si è detto, è l'espressione della costituzione: esso viene stabilito specialmente dai rapporti fra la lunghezza ed il peso

del corpo, dalla quantità di sangue contenuta negli organi e da altri caratteri.

Ai cosidetti dati *antropometrici* si torna oggi a dar grande valore nello studio della predisposizione alle malattie, e così l'antropometria clinica ha un'importanza diagnostica che non deve essere trascurata. Gli autori più moderni affermano che ogni tabella clinica dovrebbe portare le misure principali e gli *indici morfologici* degli ammalati in esame.

Fra queste misure le più importanti sono: il peso (p), l'altezza (a), il perimetro toracico (t) e il diametro biascellare (b), il perimetro xifoideo, il perimetro addominale, i perimetri degli arti del collo, la capacità toracica o vitale, ecc. Tra gli indici morfologici i più notevoli sono:

l'indice di obesità, $\frac{p}{t - 100}$.

l'indice della robustezza o indice di Pignet, $a - (p + t)$.

Empiricamente si ammette che questo indice è segno di tanta maggior robustezza quanto più è basso. L'ottimo è fra 10 e 15: al disopra di 30 si parla di un indice cattivo;

l'indice lineare $\frac{p}{b}$;

A seconda di questo indice si usano distinguere gli individui in:

mediolinei con $\frac{p}{b} = 5{,}6$ a 6
longilinei » » > 6
brevilinei » » $< 5{,}6$.

I longilinei, che con tutta probabilità risultano da un certo grado di ipogenitalismo, sarebbero sovratutto predisposti alla tubercolosi, al linfatismo a certe emopatie.

I brevilinei invece sarebbero predisposti alle malattie del ricambio, a certe malattie polmonari (asma, enfisema), alle sindromi cardiorenali ed epatiche.

II. — Età.

L'esperienza ha dimostrato, che, nelle sue varie età, l'uomo è colpito da alcune piuttosto che da altre malattie e così è nato il concetto, che ogni età abbia ragioni eziologiche particolari, sempre come fattori di predisposizione.

Si tratta in questo campo di fatti piuttosto complessi e dipendenti sia da vere condizioni interne dell'organismo, riferentisi all'accrescimento, allo stato dei tessuti e dei liquidi dell'organismo, sia da condizioni esteriori particolari, inerenti al genere di vita che ogni individui conduce in modo diverso, a seconda della sua età.

Cominciamo col distinguere i diversi periodi della vita dell'uomo: *periodo dell'allattamento*, che va dalla nascita fino al decimo mese; *infanzia*, che dura fino a 7 anni; *adolescenza*, dai 7 ai 14 anni; *pubertà*, dai 14 ai 16; *gioventù*, fino a 25 anni; *età adulta*, dai 25 ai 45 anni; *età matura* o *attempata*, dai 45 ai 65 e poi la *vecchiaia* e la *decrepitezza*. I periodi fino ai 25 anni si dicono dell'*accrescimento*, poi si ha il periodo *stazionario* e con la vecchiaia comincia il *periodo di declinazione*.

Nel periodo dell'allattamento il tubo gastroenterico è l'organo più delicato, i mezzi di difesa contro le infezioni sono in questo organo poco validi, mentre il latte è un buon terreno di coltura per i bacteri patogeni. Per questo predominano le infezioni gastrointestinali, che sono le cause più frequenti di morte tra i bambini lattanti, specialmente se non sono sottoposti ad un sistema rigoroso di alimentazione. L'ittero, gli infarti renali, certe dermatosi sono pure malattie frequenti nei lattanti.

Nell'infanzia le malattie gastrointestinali e le discrasie, che dipendono da autointossicazioni di origine alimentare, proseguono a predominare. Compaiono le malattie per anomalo accrescimento e formazione delle ossa, fra cui specialmente la rachitide che, secondo alcuni, è dovuta ad una alterazione del ricambio del calcio. Lo sviluppo dei denti non può essere causa diretta, come il volgo crede, di diarrea, di convulsioni, di malattie febbrili, ma, per disturbi riflessi, può predisporre a queste malattie. Tra le malattie infettive abituali nell'infanzia ricordiamo la scrofola e le lesioni tubercolari chirurgiche, la meningite tubercolare, la paralisi infantile e poi la pertosse e gli esantemi (scarlattina, morbillo, roseola, varicella, ecc.), che appaiono più frequenti nei bambini, appunto perchè in essi non si è stabilito ancora uno stato di immunità.

Il periodo della pubertà è quello dei grandi combiamenti dell'organismo, è il periodo in cui predomina il giuoco degli ormoni, che regolano tutto l'accrescimento.

Sono sovratutto gli ormoni delle ghiandole genitali, che provocano le più profonde modificazioni somatiche e psichiche dei fanciulli che si avviano alla maturità sessuale. In questa epoca di transizione e, per così dire, di equilibrio instabile, certi poteri di resistenza dell'or-

ganismo sono affievoliti e le malattie infettive attecchiscono più facilmente: così la tubercolosi. Altre malattie della pubertà, proprie piuttosto delle donne, sono la clorosi e l'isteria.

Nel periodo della gioventù, in cui tutto l'organismo si rafforza e cresce in vigore, diminuisce la predisposizione alle malattie la quale ricompare poi nell'età matura. In questa predominano le malattie del cuore, dei vasi e dei polmoni (vizi cardiaci, arteriosclerosi, asma ed enfisema), le malattie del ricambio (gotta, diabete, obesità), le malattie nervose e mentali (tabe, paralisi progressiva, psicosi di varia natura), i tumori maligni epiteliali.

Nella vecchiaia, con l'indebolimento di tutto l'organismo, si riabbassano di nuovo i poteri di resistenza verso le infezioni e ricompare una certa predisposizione alla tubercolosi.

L'usura e l'involuzione di certi organi e specialmente del sistema circolatorio e del sistema nervoso provocano da una parte l'*angina pectoris*, le apoplessie, la gangrena senile, dall'altra le sclerosi multiple del sistema nervoso centrale, la paralisi agitante, il morbo di Parkinson, ecc.

Anche il sistema respiratorio può divenire sede di speciali affezioni nella vecchiaia: bronchiti croniche, bronchiettasie, sclerosi polmonare. Per il sistema genito-urinario è specialmente da notarsi l'ipertrofia della prostata. Infine nella decrepitezza compare quel profondo deperimento di tutto l'organismo che si chiama marasma senile.

III. — Sesso.

La predisposizione ad alcune malattie è maggiore in un sesso che nell'altro. Tra le donne, secondo le statistiche, son più frequenti alcune malattie e tra gli uomini altre.

Così vediamo nella *donna* di frequente l'isterismo, le malattie del sangue, specialmente la clorosi, la malattia del Basedow, l'ulcera dello stomaco ed altre ancora; mentre le ernie, la tabe dorsale, le atrofie muscolari, la cirrosi del fegato e le altre malattie renali sono più frequenti nell'*uomo*. Ma di queste affezioni, più che nel sesso, è da cercarsi la cagione predisponente nel metodo di vita, nell'educazione fisica ed intellettuale, diversa per i due sessi.

Vi sono però altre malattie, di cui lo sviluppo è veramente collegato alla *vita sessuale*. Così la mestruazione, la gravidanza e il puerperio, l'allattamento, l'età critica, predispongono la donna ad una serie di disturbi ignoti all'uomo, e preparano la via e il terreno a malattie infettive, e a lesioni del sistema nervoso e circolatorio.

Generalmente nascono più maschi che femmine, ma la mortalità fra i primi è assai più forte che tra queste; dimodochè le femmine sono nel mondo in maggioranza sui maschi. Così almeno generalmente si afferma sulla scorta delle statistiche.

Al principio dell'età matura tutti e due i sessi sono predisposti egualmente alle malattie d'infezione, salvo che la peritonite si presenta con minor frequenza nei maschi, mentre questi soffrono più spesso di malattie polmonari e pleuriche.

Le malattie, che sono più frequenti causa di morte, quali la tubercolosi e i tumori maligni, colpiscono in egual proporzione i due sessi.

Si ritiene generalmente, che la donna sia più resistente ai dolori fisici che l'uomo.

IV. — Razza.

Studiando la ripartizione geografica delle malattie, risultano dati in favore della teoria, che ammette essere le differenti razze umane differentemente predisposte a malattie di qualsiasi genere. Questa teoria da altra parte si appoggia sul fatto ben documentato, che razze diverse della stessa specie animale sono insensibili in vario grado alla stessa infezione sperimentale: su ciò ritorneremo a proposito della predisposizione e della immunità per le malattie infettive.

Altri negano una vera predisposizione di razza par certe malattie, come carattere che risieda nell'intima costituzione organica e spiegano il prevalere di una malattia fra gli individui di una razza piuttosto che fra gli individui di un'altra, pur viventi nello stesso paese, con una serie di ragioni accessorie, quali sarebbero le diverse condizioni di vita e di abitudini, l'alimentazione differente, lo stato delle abitazioni, la poca pulizia personale, la mancanza di regole di igiene sociale. Anche da altre ragioni, più strettamente legate ai caratteri di una razza, ma non ancora consistenti in meccanismi immunitari dell'organismo, può dipendere la maggiore o minore morbilità. Si è visto, per es., che la febbre gialla colpisce di preferenza i bianchi mentre i negri ne sono del tutto immuni. Questa osservazione ha tanto più valore, perchè è stata fatta su truppe bianche e di colore, che si trovavano in identiche condizioni (Bourcy). Ma la spiegazione sembra essere la seguente: che la zanzara *(stegomyia fasciata)*, la quale è l'agente trasmettitore del germe della febbre gialla, preferisce di pungere la pelle del bianco, mentre rifugge dalla pelle del negro, che, per le sue secrezioni cutanee, ha un odore particolare. Invece

la *glossina palpalis*, la mosca che trasmette il tripanosoma della malattia del sonno, preferisce pungere la pelle del negro e perciò la malattia predomina tra la gente di colore.

Altre osservazioni e statistiche dimostrano, che le razze colorate (razza negra, razza rossa) sono più spesso e più facilmente colpite dalla lebbra, dal vaiuolo, dal colera.

Nelle epidemie di peste dell'India si è visto, che le vittime sono quasi tutte tra gli Indù, mentre gli inglesi raramente si ammalano di questa infezione.

Le tribù indiane dell'America, gli indigeni delle isole del Pacifico sono in costante, rapidissima diminuzione per tre grandi flagelli — tubercolosi, sifilide, alcoolismo — malattie che in loro assumono forme assai più gravi, che nelle razze bianche.

Alcune malattie esantematiche sono invece più frequenti nelle stirpi indogermaniche del Nord dell'Europa, e così pure il cancro, le malattie del ricambio (gotta, calcolosi) e le malattie nervose e mentali, sebbene per queste ultime si debbano invocare, come cause predisponenti, e l'alimentazione prevalentemente carnea in uso presso i popoli nordici e la fatica intellettuale, dipendenti da una maggior coltura.

V. — Il matrimonio come fattore eziologico.

Il matrimonio non è soltanto una necessità sociale, ma anche una misura igienica, atta a regolare i rapporti sessuali, e a proteggere efficacemente, nell'ambiente della famiglia, la salute e lo sviluppo dei figli. Sembra ormai dimostrato, che il matrimonio (monogamia) prolunghi la vita dei coniugi: così almeno starebbero a dimostrare le statistiche di molti paesi.

Donde derivi tale influsso favorevole della vita matrimoniale sulla longevità non è facile stabilire, ma si può escludere, che di ciò sia causa essenziale la soddisfazione degli istinti, poichè non è punto dimostrato che l'astinenza sessuale possa influire in modo dannoso sull'organismo animale. Molti sono certo i fattori fisiologici ed etici, che contribuiscono a tale condizione di cose, ma a tal fine è necessario, che ambedue i coniugi posseggano buona costituzione e giusta maturità fisica, poichè da questi e da altri elementi (condizioni economiche, ecc.) dipende il loro benessere e quello della prole. In questo senso il matrimonio riesce elemento supremo di protezione delle generazioni.

Ma la convivenza matrimoniale può, per uno dei coniugi, esser

causa di serie malattie quando l'altro sia già affetto da qualche morbo pericoloso. Così nei contatti sessuali possono trasmettersi dal marito alla moglie, o viceversa, la sifilide, la blenorragia, l'ulcera molle, o anche lesioni d'altra natura, che pure colpiscono i genitali, come la tubercolosi e forse anche il cancro. Nella donna poi si possono sviluppare (specialmente nel puerperio) malattie dell'utero e degli annessi, per abuso del coito o quando il marito abbia sofferto, anche anticamente, di blenorragia.

Anche al di fuori del contatto sessuale, la vita comune tra i coniugi può essere causa di contagio (come, per es., avviene talvolta per la tubercolosi polmonare) o di dannose influenze reciproche sulla psiche o sulle condizioni generali di vita.

Così non è raro vedere insorgere gravi nevrastenie o anche psicosi, per mali trattamenti, che un coniuge usa sull'altro, o per incompatibilità di carattere tra i due.

In alcuni di questi casi evidentemente il divorzio sarebbe un decisivo mezzo di profilassi e di cura.

VI. — Lo strapazzo fisico e mentale quali cause dirette e coadiuvanti di malattie.

Tanto il *lavoro neuro-muscolare, eccessivo e persistente*, da cui dipende lo strapazzo fisico cronico, che si manifesta talora negli operai, quanto l'*esaurimento fisico temporaneo* (strapazzo acuto), che si riscontra nei militari, negli individui dediti allo *sport* esagerato, possono essere cause efficienti o predisponenti di alcune malattie, e particolarmente di alcune infezioni.

Lo strapazzo muscolare si manifesta con un quadro morboso, che fa pensare ad uno stato di *avvelenamento acuto*. In seguito a un forte lavoro muscolare si accelerano la respirazione e il battito cardiaco; si ha una ricca produzione di sudore, aumenta la temperatura fino allo stato febbrile (febbre da fatica). Nei casi più gravi si manifesta una depressione nervosa o talvolta un'agitazione nervosa considerevole, sono persistenti i dolori muscolari, l'insonnia, e i disturbi nella funzione orinaria. Sopratutto è da rilevarsi il fenomeno febbrile, accompagnato da una esagerata prostrazione generale.

Nei casi, in cui lo strapazzo fu seguito da morte, sono state riscontrate certe alterazioni cerebrali, le quali stanno ad indicare un esaurimento delle cellule dell'encefalo, da cui, come è noto, dipende l'attività del sistema neuro-muscolare volontario. Negli animali, morti per fatica muscolare, si trovano alterazioni delle cellule nervose

(Mann, Lugaro, Guerrini), che forse derivano dall'azione di prodotti tossici, che si accumulano nell'organismo, assoggettato ad eccessivo lavoro. Nei muscoli, sottoposti a contrazioni troppo intense, o troppo ripetute, quindi ad una eccessiva fatica, si raccolgono in abbondanza acido lattico e vari prodotti della disassimilazione incompleta, ancor poco noti, i quali, non potendo tutti venir eliminati o distrutti dall'organismo, determinano un avvelenamento acuto o cronico dell'organismo stesso.

Questi prodotti tossici negli individui esauriti dal lavoro muscolare si trovano non solo nei muscoli (Liebig), ma anche nel sangue — e lo prova, tra l'altro, l'alterata secrezione renale, come l'aumento degli urati, la forte acidità e la tossicità dell'orina — e nei succhi dei tessuti, che si mantengono eminentemente velenosi, anche se alla fatica seguì un periodo di riposo (Mosso, Roger, Abelous). Esperimenti successivi (Weichhardt) tendono poi a consolidare l'ipotesi, che nella fatica si produca nell'organismo una *tossina specifica*, che si troverebbe nei muscoli volontari. Tale tossina agirebbe analogamente a certe tossine d'origine bacterica. Secondo alcuni si può produrre anche un'*antitossina della fatica*, ma tutte queste ricerche meritano una conferma.

In questa forma di autoavvelenamento diminuiscono sensibilmente i mezzi di difesa naturale dell'organismo, il quale diviene così più aggredibile. Infatti nella fatica diminuisce la quantità del succo gastrico, il quale perde molto delle sue qualità antibacteriche (Salvioli), si modifica la costituzione del sangue, che sembra perdere le sue proprietà bactericide.

È ancora oscura ed incerta la causa immediata dei disturbi respiratori e della circolazione, che si manifestano nella fatica: alcuno pensa che le sostanze tossiche, le quali si accumulano, come si è detto, nell'organismo soggetto allo strapazzo fisico, esercitino un'azione stimolante sui centri della respirazione e del cuore (Mosso), ma quali siano precisamente le sostanze tossiche, capaci di esercitare un simile effetto, non è ancor dimostrato, nè da tutti (Johansson) si ammette tale interpretazione.

Lo strapazzo fisico non soltanto può essere causa predisponente per molte malattie da infezione, ma sembra ancora che favorisca lo sviluppo di certe malattie del sistema circolatorio (arteriosclerosi), dei polmoni e dei reni, nonchè del sistema nervoso. Si crede anche, che gli sforzi fisici continui possano determinare l'ipertrofia del muscolo cardiaco, ancorchè non vi siano alterazioni valvolari preesistenti (vedi, a questo proposito, la *Patologia del sistema circolatorio*, nel vol. II).

Per un lavoro muscolare eccessivo sembra che si possa anche sviluppare l'*atrofia muscolare progressiva* (Leyden); e una identica causa hanno certi crampi muscolari, propri dei telegrafisti, dei suonatori di piano, di coloro che scrivono molto con la macchina, ecc. Anche l'affaticamento esagerato degli occhi dispone a varie malattie dell'apparato di accomodazione.

Lo *strapazzo intellettuale* è causato da un lavoro della mente, sproporzionato alla sua potenzialità. Si crede, che, anche per esso, si generino principi tossici, i quali si accumulino specialmente nelle cellule nervose. L'affaticamento intellettuale produce non solo fenomeni nervosi e mentali, ma anche disturbi fisici e specialmente alterazioni del ricambio materiale di tutto l'organismo; onde, per tali sue conseguenze, può essere un fattore predisponente a malattie infettive, del sistema nervoso e del ricambio materiale.

Le dannose conseguenze dello strapazzo intellettuale appaiono chiaramente negli allievi delle nostre scuole, i quali vengono costretti a occupazioni eccessive e irrazionali. Nei ragazzi in via di accrescimento la grande e persistente applicazioae mentale danneggia il ricambio materiale e lo sviluppo di tutto l'organismo. Spesso si osserva, in seguito a eccesso di applicazione, la tachicardia (Mosso), l'acceleramento delle funzioni respiratorie e la diminuzione della forza muscolare.

Secondo alcuni, lo strapazzo scolastico è una causa predisponente alla pazzia, e di più le noie di un insegnamento sterile e ingrato, le paure dei castighi, le emozioni degli esami, possono seriamente alterare tutto il temperamento affettivo dei fanciulli e stimolare anche lo sviluppo di vere psicosi in coloro, che già vi siano ereditariamente disposti. Nelle infelici condizioni in cui oggi la maggior parte delle scuole si trova, alla fatica mentale si aggiungono poi altri fattori fisici di debilitamento, come abbiamo visto nel capitolo VII (pag. 97).

Per queste ragioni sovente nelle scuole medesime, che dovrebbero essere destinate al perfezionamento della mente e del corpo dei fanciulli, si debbono cercare le cause prime di molte malattie organiche o psichiche, che si sviluppano nell'età più avanzata.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

Sulla costituzione individuale si trovano molti dati negli antichi trattati di patologia. Meritano speciale menzione alcune pubblicazioni interessanti dal punto di vista teorico:

BENECKE, *Die Anatomische Grundlagen der Constitutionsanomalien*, Marburg, 1878.
JAEGER, *Seuchenfestigkeit und Constitutionskraft*, Leipzig, 1878.

PEACOEKE, *Constitutio lymphatiea, Dublin Journal*, 1901.
VIOLA ed altri, *Studi di morfologia clinica*, Padova, Prosperini, 1904.

Intorno al metodo morfologico del De Giovanni veggansi le pubblicazioni della Clinica medica di Padova.

MARTINET, *Èléments de biometrie*, Masson, Paris, 1916.

Sull'età e sul sesso e sui loro rapporti eziologici con le malattie si trovano dati importanti nel *Manuale di Patologia speciale medica* dello ZIEMSSEN.

Sull'importanza eziologica della razza si trovano dati anche nei trattati di malattie dei paesi caldi: vedi: RHO, *Malattie dei climi tropicali*, Torino, 1898; SCHEUBE, *Die Krankheiten d. warm. Länder*, 1903; UHLE e WAGNER, *Manuale di patologia generale* (ed. ital.).

Sul matrimonio, vedi:

REIBMAYER, *Inzucht und Vermisehung beim Menschen*, Leipzig-Wien, 1897.
RIBBING, *Sexuelle Hygiene und ihre ethisehen Konsequenzen*, Leipzig, 1870.
PLOSS e BARTETS, *Das Weib in der Natur und Völkerkunde*, Leipzig, 1895.
MÜLLER, *Die Unfruchtbarkeit der Ehe*, Stuttgart, 1885.
EULENBURG, *Sexuale Neuropathie, genitalen Neurosen und Neuropsyehosen der Männer und Frauen*, Leipzig, 1895.
ROHLEDER, *Ueber Sexualtrieb und Sexualleben des Menschen*, Berlin, 1902.
HEGAR, *Der Geschlechtstrieb.*, Stuttgart, 1894.
FREUD, *Wien, klin. Rundsehau*, 1898.
SENATOR e KAMINER, *Krankheiten und Ehe*, München, 1904.

Intorno alla fatica, specialmente dal punto di vista fisiologico, veggasi il libro di MOSSO, *La fatica*, Milano 1892, e le successive pubblicazioni, che videro la luce nell'Istituto di fisiologia di Torino. Di queste pubblicazioni si trovano larghi riassunti nelle *Archives ital. de biologie*, Torino, Clausen editore.

KRAUS, *Die Ermüdung als ein Maas der Constitution*, 1897.
VERWORN, *Archiv. f. Anatomie und Physiologie*, 1900; *Berliner klin. Woch.*, 1901.
JOTEIKO, *Fatigue*, nel *Dizionario di Fisiologia* di RICHET, Parigi 1903 (contiene tutta la bibliografia sull'argomento).
COUSTAN, *Maladies imputables au surmenage dans l'armée, Montpellier méd.*, 1894.
ABELOUS, *Atti del Congresso medico internazionale di Roma*, 1894.
WEICHARDT, *Ermüdungstoxine, Münehner med. Woch.*, 1904.
ZUST e HAGEMANN, *Stoffweehsel des Pferdes bei Ruhe und Arbeit*, Berlino, 1890.
BOUCHARD, *Congresso di medicina*, Roma, 1897.

Intorno allo strapazzo mentale vedi:

BINET e HENRY, *La fatigue intelleetuelle*, Paris. 1898.
RIBOT, *Psychologie de l'attention*, Paris, 1890.
FÊRÉ, *La pathologie des emotions*, Paris, 1892.
BELLEI, *Rivista Sperimentale di Freniatria*, 1900.
SCHUSCHNY, *Die Nervosität der Schuljunge*, Jena, 1895. *Internazionale Archiv für Schulhygiene*, Leipzig.
LUSTIG, *Igiene della scuola*, Milano 1912, seconda edizione.

CAPITOLO X.

L'eredità quale fattore eziologico.

Per eredità intendiamo il fatto della *trasmissione dei caratteri dai genitori ai figli*, in modo che si mantiene sempre una grande somiglianza fra tutti i discendenti di una medesima specie. È per l'eredità, appunto, che tutte le specie animali o vegetali conservano ciascùna gli stessi caratteri e possono continuare nel tempo, senza perdere nulla delle loro proprietà fondamentali.

D'altra parte la trasmissione ereditaria delle variazioni individuali e delle modificazioni conseguite per certi adattamenti all'ambiente è, secondo alcuni biologi, la causa precipua dell'*evoluzione*, della trasformazione cioè di una specie in un'altra.

Lo studio di questi fenomeni è stato coltivato con sempre crescente interesse, dacchè il Darwin, nel 1859, ne fece risaltare l'immensa importanza per i problemi fondamentali della biologia. Dapprima si cercò di riconoscere e di stabilire i fatti dell'eredità e le leggi che li governano; poi se ne studiarono le cause determinanti dal punto di vista dell'ambiente e dell'organizzazione biologica; e, finalmente, con questi materiali, la speculazione filosofica non esitò a costruire ipotesi, che sebbene assai lontane dai solidi fondamenti delle osservazioni e dei dati sperimentali, hanno un indiscutibile valore scientifico e ci possono servire di guida, per nuove indagini e nuovi esperimenti.

Tali ricerche dei biologi divennero ben presto materia e patrimonio dei patologi, i quali vi aggiunsero, con grande profitto generale, il largo contributo della loro esperienza.

Recentemente la dottrina dell'eredità ha acquistato una grande importanza in biologia e, per questo, prima di trattare dell'ereditarietà dei caratteri patologici, sarà opportuno far cenno dei fenomeni dell'eredità normale e del loro modo di manifestarsi, secondo le diverse forme di riproduzione.

I. — La generazione.

L'unico modo di concepire i fenomeni dell'eredità è quello di pensare i caratteri ereditari legati alla sostanza vivente medesima, e questa idea ci fa comprendere facilmente, come, nella moltiplicazione

degli esseri, sia necessario una ripartizione precisa della sostanza ereditaria, in modo che i caratteri fondamentali delle specie e i caratteri acquistati per gli adattamenti siano trasmessi con ogni esattezza.

La natura ha risoluto questo problema in modi diversi, che si possono distinguere in due tipi principali.

In alcuni animali (in genere i meno complessi) un solo individuo trasmette ai suoi discendenti parte della propria sostanza, e con essa i caratteri fondamentali della sua specie e talvolta quei caratteri che egli possa avere acquistato: e questa è la *generazione asessuale.*

Negli altri animali (i più differenziati) i discendenti risultano da porzioni materiali di *due* esseri e così i figli ricevono i caratteri individuali di due organismi: e questa è la *generazione sessuale.*

1. *La riproduzione asessuale. — a) La riproduzione per segmentazione* è propria di molti organismi unicellulari, che si dividono in due parti eguali, per i loro caratteri, all'organismo da cui ebbero origine. Ciascuno di questi nuovi elementi, dopo aver acquistato un certo volume, si segmenta alla sua volta, per dare origine ad altri due organismi.

Secondo Spencer, la causa determinante della segmentazione si troverebbe nello squilibrio che si produce, in conseguenza dell'accrescimento, fra il volume e la superficie delle cellule, per cui riesce difficile l'assorbimento dei materiali necessari al ricambio.

b) La riproduzione per spore negli organismi unicellulari. — Alcuni protisti si riproducono, formando nel loro interno un numero maggiore o minore di unità morfologiche, dette spore, le quali escono dal protista e si trasformano in un organismo uguale a quello generatore. In questo caso si ammette la trasmissione di una sostanza ereditaria dall'organismo generatore alle spore, e da queste all'organismo figlio.

c) La riproduzione per spore negli esseri pluricellulari segna il passaggio fra i modi di riproduzione sopra ricordati e quelli per uova. Una cellula — detta *spora* — si stacca dall'organismo pluricellulare e, segmentandosi, dà origine ad un nuovo essere.

La formazione delle spore avviene nei differenti organismi in modo diverso. Ad esempio: in una colonia della *magosphaera* (flagellato) tutte le cellule che la compongono sono uguali, e, staccandosi in un certo momento le une dalle altre, s'incistano tutte ugualmente, e poscia, segmentandosi e compiendo un certo ciclo di sviluppo, riproducono una *magosphaera* adulta. In altri casi la facoltà riproduttiva non è propria di tutte le cellule, che compongono l'organismo, ma è riservata soltanto a certune, le quali si distinguono per speciali ca-

ratteri. Queste cellule riproduttive, e in generale mobili e provviste di un flagello, vengono chiamate *zoospore*.

d) La scissiparità e la gemmazione. — Talvolta, per separazione di una parte maggiore o minore dell'organismo, hanno nascimento nuovi individui, e l'organismo poi si reintegra.

Questo modo di riproduzione si manifesta o sotto forma di *scissiparità*, quando l'organismo si divide in due parti, che poi si completano, o sotto forma di *gemmazione*.

Quest'ultima consiste nella formazione di un novello individuo da poche cellule, le quali si moltiplicano, restano, per un tempo variabile, aderenti all'organismo generatore, e poi se ne distaccano. Altre volte invece restano perennemente aderenti e così da un solo individuo risulta una colonia.

e) La *partenogenesi* è lo sviluppo di un uovo non fecondato: quindi l'individuo, che si forma, non proviene che da un solo genitore. Questa forma di moltiplicazione in generale appartiene a specie elevate, che si moltiplicano anche per via sessuale: così alcune specie di insetti (api, formiche). È notevole che dalle uova non fecondate si sviluppano di solito soltanto maschi.

2. *La generazione sessuale.* — La riproduzione sessuale ha lo scopo di promuovere la variazione, di fissare nei discendenti i caratteri acquistati da due esseri, che hanno subito nella loro vita individuale esperienze diverse, adattamenti molteplici: così la natura raggiunge il fine di ingagliardire la specie, di meglio agguerrirla contro le azioni nocive dell'ambiente.

È noto come l'incrocio favorisca il miglioramento delle razze, e la natura ha provveduto in infiniti modi per rendere quanto mai svariati gli incroci, e ha solo posto un limite a questi (affinchè le specie non si alterino o non si confondano) col rendere impossibili le fecondazioni tra individui di classi diverse e sterili gli ibridi di specie differenti.

a) La riproduzione per coniugazione. — La riproduzione per coniugazione è una forma intermedia fra la riproduzione asessuale e la sessuale, per cui alcuni autori la chiamano anche *semisessuale*. Pure in essa è raggiunto lo scopo della mescolanza di sostanze ereditarie, appartenenti a due diversi individui, per la costituzione dei discendenti. Non vi è però il processo di riduzione, caratteristico per riproduzione sessuale.

Si chiamano *gameti* le cellule che prendono parte alla coniugazione la quale è *totale* se la fusione dei loro elementi è completa, *parziale* se si fondono i soli nuclei.

La prima forma dicesi *isogametica*, quando i gameti che vi prendono parte sono uguali, ed *eterogametica*, quando i due gameti si comportano in modo diverso l'uno dall'altro, o sono diversamente costituiti.

La coniugazione totale è propria di molte alghe, quella parziale di alcuni protozoi (ciliati).

b) La riproduzione sessuale per mezzo di elementi maschili e femminili differenziati. — Questa è la forma più complessa ed elevata di moltiplicazione, ed è propria di tutti gli organismi più differenziati.

I due elementi generatori sono: l'*uovo* e il *nemasperma*.

Il primo è caratterizzato da una considerevole grandezza, da un accumulo di sostanze nutritive, da nulla o scarsa mobilità: il secondo, al contrario, è assai piccolo e si muove sempre con vivacità.

Quando i due sessi sono riuniti nello stesso individuo, si parla di *ermafroditismo*, il quale può essere *sufficiente* o *insufficiente*, a seconda che i due elementi eterosessuali dello stesso individuo possono o no unirsi tra di loro.

L'ermafroditismo si trova fisiologicamente solo in alcuni animali delle specie inferiori.

La diversità, che si nota negli elementi riproduttori dei due sessi, è dovuta all'adattamento divergente, che ha agito sui caratteri secondari della cellula; infatti lo studio comparato della *spermatogenesi* e dell'*ovogenesi*, avrebbe dimostrato, che la parte essenziale di questi elementi è perfettamente uguale nei due sessi. La spermatogenesi è iniziata da una cariocinesi dei nuclei degli spermatociti, la quale conduce alla formazione di due nuclei. Questi due nuclei, senza entrare nello stadio di riposo, passano ad una seconda cariocinesi, la quale differisce da quelle ordinarie per la mancanza di scissione delle anse cromatiche: onde, ciascuno dei nuclei figli contiene solo la metà del numero primitivo delle anse stesse. Così da ogni spermatocita si formano quattro spermatozoi. Questa forma di divisione per cui si riduce alla metà il numero normale di anse cromatiche, è detto *processo di riduzione*.

L'uovo nella sua maturazione subisce anch'esso un processo di riduzione dopo la prima segmentazione: uno dei nuclei figli resta nel citoplasma, mentre l'altro viene espulso sotto forma di un corpicciuolo rotondo, che è detto *primo corpo polare*. Il nucleo che rimane nel citoplasma, si segmenta per la seconda volta, senza rientrare nello stato di riposo e subisce un nuovo processo di riduzione: uno dei nuovi nuclei così derivati viene parimenti espulso e forma il *secondo corpo polare*: l'altro costituisce invece il *pronucleo femminile*. I corpi

polari si devono perciò considerare come uova rudimentali, e il processo di riduzione femminile in nulla differisce dal processo di riduzione maschile.

Perchè da questi elementi si abbia la formazione di un nuovo organismo è normalmente necessaria la loro fusione; processo questo che prende il nome di *fecondazione*.

L'elemento maschile entra nel citoplasma dell'uovo, s'accosta al pronucleo femminile: i due pronuclei si uniscono e formano il nucleo dell'uovo fecondato, che incomincia allora a segmentarsi, dando origine ad un *embrione*.

A questa mescolanza dei plasmi generatori maschile e femminile si dà il nome di *anfimixi*. L'anfimixi è lo scopo ultimo di tutti i complessi fenomeni, che accompagnano e favoriscono la fecondazione, che dànno a questo atto una predominanza così grande nella vita di tutti gli organismi superiori. Nell'anfimixi restano determinati tutti i caratteri ereditari dell'organismo, che dall'uovo fecondato si svilupperà.

II. — I caratteri ereditari e la loro trasmissione.

Qual sono i caratteri che si trasmettono dai genitori alla prole? Ecco una delle questioni fondamentali dell'eredità, alla quale è stato risposto in modi differenti e talvolta contradditori, malgrado la grandissima quantità di fatti raccolti e descritti da numerosi osservatori. Tale questione è, anche per la patologia, importantissima, perchè ad essa si ricollegano problemi eziologici molteplici e vari, come vedremo tra poco.

a) Si può anzitutto affermare che i *caratteri di razza*, quelli cioè comuni a tutti gli individui di una stessa razza, si trasmettono senza dubbio ai discendenti.

b) I caratteri individuali innati sono pure trasmissibili, tanto se si tratta di caratteri anatomici, come, ad esempio, la statura, il colore dei peli e degli occhi, i tratti della fisionomia, ecc., quanto se si tratta di caratteri fisiologici, come il timbro della voce, i *tic*, la acutezza o la ottusità dei sensi, il mancinismo; o psicologici, come la virtù, la bontà, la collera, l'orgoglio, le attitudini della mente, ecc.

c) Sulla trasmissibilità dei *caratteri acquisiti* torneremo più tardi a proposito delle malattie.

d) I caratteri rappresentati da *organi rudimentali* si possono pure trasmettere per eredità. Un organo che, per le mutate condizioni in cui un individuo o una razza venga a trovarsi, diventa inutile, si atrofizza a poco a poco e tende a scomparire. Tuttavia il carattere

rappresentato dall'esistenza di questo organo, non si perde nei discendenti, ed in questi esso si può ritrovare nella forma di un piccolissimo abbozzo, non funzionante.

Gli organi rudimentali sono frequentissimi negli animali e nelle piante e se ne hanno anche molti esempi nell'uomo. Sono organi rudimentali il coccige, la plica semilunare, ecc.

Può darsi talvolta, che un organo normalmente rudimentale acquisti, in qualche individuo, uno sviluppo considerevole, fino a riprodurre l'organo funzionante, che esisteva negli antichi progenitori.

Riguardo ai modi di trasmissione dei caratteri ereditari, considereremo i casi seguenti:

1. *L'eredità omocrona.* — I *caratteri ereditari*, che compaiono durante i vari periodi di vita dei genitori, si presentano nel generato nei *periodi di vita corrispondenti:* e ciò avviene sia per l'età, in cui si manifesta il carattere, sia per la stagione dell'anno.

a) I caratteri ereditari si rendono evidenti nell'organismo figlio alla *medesima età* in cui comparvero nel genitore. Esiste però una certa tendenza ad anticipare, piuttosto che a ritardare.

I fatti che si riferiscono a questa legge, sono innumerevoli, e quali esempi si possono ricordare: la dentizione lattea e quella permanente, la comparsa delle funzioni sessuali, e specialmente i caratteri sessuali secondari, che rappresentano il ciclo evolutivo della vita nel suo ritmo costante.

Fra i caratteri patologici si devono notare molte malattie mentali e discrasiche, che si presentano nel figlio alla stessa età in cui comparvero nel genitore. Una tendenza all'anticipazione riesce palese e frequente nelle malattie del sistema nervoso centrale.

b) I caratteri ereditari, che si manifestano nei genitori in determinati periodi dell'anno, compaiono anche nei figli in *periodi corrispondenti.* Seguono questa legge tutti i caratteri e le funzioni che tornano periodicamente, il che vale sopratutto per le funzioni sessuali; così la ovulazione e la mestruazione della femmina, che corrispondono ad un dato ciclo o si manifestano in una data stagione dell'anno. Anche molti caratteri sessuali secondari subiscono la stessa legge: così la comparsa dell'abito di nozze in molti uccelli nella stagione degli amori.

A questa categoria di fatti ereditari appartengono anche i fenomeni dell'abito invernale degli animali nordici, quello dell'ibernazione di altri e la vegetazione periodica di moltissime piante.

2. *L'eredità omotopa.* — I *caratteri ereditari* si manifestano nei discendenti nella *medesima sede*, in cui comparvero nei genitori. Stanno

a dimostrazione di questa legge la situazione ben determinata di tutti gli organi, le ectopie accidentali che sono ereditabili, i nei, le esostosi, ecc.

Nel regno animale, sia per i mammiferi (nel disegno del mantello), sia per gli uccelli (nel colore delle loro penne) troviamo numerosi esempi ad illustrazione di questa legge.

Tuttavia non mancano le eccezioni, in ispecie quando si tratti di caratteri teratologici. Da un polidattilo può nascere un figlio pure polidattilo, ma le dita soprannumerarie possono essere diverse nel padre e nel figlio. Lucas cita il caso di una madre con polimastia pettorale, che generò un figlio con una mammella inguinale ben sviluppata. Darwin vide un Irlandese che aveva una ciocca di capelli bianchi a destra ed era figlio di una donna che aveva pure una ciocca di capelli bianchi, ma a sinistra. Quindi Delage non esita ad enunciare questo principio: che *i caratteri sono talvolta trasmessi in una forma omotopa modificata.*

3. *La forza ereditaria.* — È stato osservato che alcuni caratteri vengono trasmessi con una costanza molto più grande, che non altri caratteri, i quali facilmente si perdono. Inoltre certi individui imprimono nella prole i loro caratteri, quali essi siano, meglio che altri individui non facciano. Si è quindi pensato all'esistenza di una *forza ereditaria*, che pare risiedere sia nei caratteri, sia negli individui. È noto quanto stabili siano negli ebrei certi caratteri fisionomici della loro razza. La forma del naso dei Borboni è rimasta celebre nella storia, perchè è stata trasmessa dai padri ai figli, in tutti gli individui appartenenti a questa famiglia.

4. *L'eredità nelle unioni fra consanguinei.* — La consanguineità rafforza certi caratteri, come se le tendenze ereditarie, eguali o quasi, nel padre e nella madre, che appartengono alla stessa famiglia, si sommassero nell'anfimixi. Quindi nei figli di consanguinei certi caratteri appaiono con maggior costanza e divengono più netti o profondi. Ciò può avere un'influenza deleteria per la prole, quando questi caratteri comuni al padre ed alla madre siano fattori morbosi o anomalie dello sviluppo.

Inoltre, anche da un punto di vista puramente teorico, si può dire che l'unione tra consanguinei tende ad annullare i benefici effetti dell'anfimixi e a riportare l'atto generativo verso il tipo della generazione monosessuale, cioè verso un tipo di generazione inferiore. Infatti l'unione consanguinea può produrre l'imbastardimento, la degenerazione della razza e persino la sterilità, quindi il matrimonio tra consanguinei è per lo meno pericoloso, in ispecie quando il vincolo

di parentela sia stretto, e quando vi sia una notevole somiglianza di caratteri fra gli sposi.

III. — Leggi che regolano i fenomeni ereditari.

Uno dei quesiti essenziali per la conoscenza dell'eredità, è quale parte spetti a ciascuno dei genitori nella determinazione dei caratteri complessivi della discendenza.

È oggi dimostrato, che i veri caratteri, trasmissibili ereditariamente, non seguono una identica legge, neppure in uno stesso individuo.

Distingueremo da questo punto di vista, con Galton, tre tipi di eredità:

Eredità mista.

Eredità a mosaico.

Eredità alternata.

1. *Forma mista del fenomeno ereditario.* — In questo caso, nello stesso individuo ed anche in uno stesso organo dell'individuo, appare una forma intermedia fra i caratteri paterni e materni. L'esempio da più tempo noto di questo tipo di eredità è il colorito della pelle dei mulatti, che è intermedio tra il nero ed il bianco.

Ricerche sperimentali recenti di incroci fra echinodermi di specie differente hanno dimostrato, che i bastardi ottenuti possiedono un tipo di scheletro intermedio fra quello dei due genitori (Boveri, Morgen ed altri); così pure in blastule ottenute dall'incrocio di due specie differenti di echinodermi, il numero delle cellule mesenchimali primarie è intermedio fra le cifre ottenute nei due genitori.

Un risultato analogo ottenne Newman coll'incrocio di due specie di *fundulus:* la forma della larva bastarda era intermedia fra quelle dei due genitori e pure intermedio era il numero delle pulsazioni cardiache (125 al minuto nel bastardo, 135 e 105 nei due genitori).

2. *Forma a mosaico del fenomeno ereditario.* — In questo caso, che è più raro, i caratteri paterni e materni si trovano nel bastardo l'uno accanto all'altro: non di rado una metà del corpo ha i caratteri paterni, l'altro i materni (chimera dei botanici).

Davenport con l'incrocio di galli di una razza nera e galline di una razza bianca, ottenne alcuni ibridi, nei quali appariva nelle penne un bel mosaico di colore bianco e nero.

Anche più dimostrativo è il caso osservato da Toyemer, nell'incrocio fra bachi da seta giapponesi maschi con francesi femmine: nell'ibrido ciascuna delle due metà del corpo appariva col carattere di uno dei genitori (bianca e striata).

3. *Forma alternata di eredità (legge di Mendel).* — Nella forma alternata di eredità appaiono nella discendenza i caratteri di uno solo dei genitori: quelli dell'altro restano latenti per manifestarsi poi in generazioni successive.

Questa forma di eredità fu scoperta da Gregorio Mendel mezzo secolo fa, ma fu tratta dall'oblìo soltanto nell'ultimo decennio da De Vries, Correns e Eschermach.

Le ricerche di Mendel furono eseguite in varie razze di piselli: dall'incrocio fra due individui di razze diverse, si ottenne una prima generazione di ibridi, che aveva esclusivamente i caratteri di uno dei genitori.

Questo carattere, palese nella prima generazione, fu definito da Mendel *dominante:* quello appartenente all'altro genitore, che è destinato a manifestarsi soltanto nelle generazioni successive, come *recessivo.*

Infatti dall'incrocio fra gli ibridi della prima generazione furono ottenuti nella seconda generazione, accanto ad individui col carattere che si era manifestato già nella prima generazione *(dominante)*, altri, nei quali per la prima volta appariva il carattere dell'altro genitore *(recessivo)*; ed il rapporto numerico fra i primi rispetto ai secondi era costantemente di 3 ad 1.

Non furono mai riscontrate forme intermedie fra i caratteri dei due genitori.

Fu inoltre dimostrato, che gli individui con carattere recessivo lo mantengono in tutte le generazioni successive.

Degli individui con carattere dominante, un terzo diede una discendenza con caratteri uguali a quella della prima generazione (dominante), due terzi diedero una discendenza, che si suddivideva in 3 individui con caratteri dominanti ed 1 con carattere recessivo.

L'allevamento di un gran numero di generazioni, limitando sempre l'incrocio fra individui della stessa generazione, dimostrò che in ciascuna generazione gli individui possono essere classificati in tre categorie.

1.° Individui che mantengono invariati i caratteri dominanti (*dominanti puri*).

2.° Individui che mantengono invariati i caratteri recessivi (*recessivi puri*).

3.° Individui i quali dànno origine ad 1 dominante, ad 1 recessivo puro e a 2 individui, i quali hanno esteriormente i caratteri di puro dominante, ma possiedono la potenzialità di produrre tanto dominanti che recessivi; essi sono definiti generalmente come *ba-*

stardi, intendendo di definire con questa parola non individui con caratteri misti, bensì colla proprietà di produrre tanto dominanti che recessivi.

Ricerche recenti hanno dimostrato, che, se il dominante puro non si distingue per i suoi caratteri esterni dal dominante recessivo, questa distinzione diviene talora possibile coll'esame microscopico dei semi.

Le ricerche di Mendel ebbero ormai innumerevoli conferme e rappresentano una notevole conquista della biologia.

Le osservazioni nel campo della teratologia dimostrarono, che la brachidattilia e la polidattilia dell'uomo sono trasmessi nella discendenza come caratteri dominanti. Oltre a ciò le leggi di Mendel cominciano ora ad avere una larga applicazione in patologia, per spiegare la comparsa di fenomeni morbosi in individui, per i quali una indagine superficiale non permetterebbe di riconoscere alcun dato eziologico ereditario. Talvolta alcune malattie (e in ispecie malattie nervose) risultano quali caratteri recessivi di antichi progenitori.

Coll'incrocio di due echinodermi di specie diversa (*Sphaerechinus* ed *Echinus*) si rilevò che in alcuni casi i discendenti avrebbero i caratteri misti, in altri il tipo puramente paterno. Questa osservazione è interessante perchè ci fa supporre che, in alcuni casi, si possa avere un passaggio fra l'eredità a tipo alternato e quella a tipo misto.

Si tentò da molte parti di trovare un fondamento citologico alla legge di Mendel; questi tentativi partono dal presupposto, accettato da un'autorevole scuola di citologi, che i cromosomi siano i portatori dei caratteri ereditari.

Si supponga che nell'incrocio di un maschio con mantello bianco (carattere A) con una femmina di mantello nero (carattere a) questo carattere del mantello si localizzi in ciascuno dei due individui in un particolare cromosomo; perciò nelle cellule sessuali di tutti gli ibridi della prima generazione esisteranno due cromosomi, apportatori di questi due caratteri paterni e materni; ma le divisioni di maturazione delle cellule sessuali degli ibridi della prima generazione condurranno alla formazione di elementi sessuali maturi, alcuni dei quali possederanno il cromosomo apportatore del carattere paterno A, altri il cromosomo apportatore del carattere materno a.

Colla fecondazione, a seconda che l'incrocio avverrà di uno spermatozoo contenente A con un uovo contenente A, oppure di uno spermatozoo contenente a con un uovo contenente A, oppure di uno spermatozoo contenente a con un uovo contenente a, noi otterremo uno zigote nel quale si troveranno 2 cromosomi, apportatori del carattere

paterno, uno zigote coi cromosomi apportatori dei caratteri dei due genitori ed infine uno zigote con cromosomi apportatori del carattere materno.

Nel primo e nel terzo caso si tratta evidentemente di individui con dominanti o rispettivamente recessivi puri, nel secondo caso l'individuo sarà un bastardo nel senso mendeliano.

La comparsa nella discendenza di fenomeni, detti atavici, cioè appartenenti ad antichi antenati, può essere spiegata colla legge di Mendel.

Su questi fenomeni d'importanza fondamentale per la patologia ritorneremo fra breve. Rileviamo però fin d'ora, che il problema dell'atavismo, certamente interessante per la patologia umana, fu spesso trattato leggermente e con criteri poco scientifici. Valga ciò in particolar modo per l'arbitraria interpretazione di variazioni od anomalie osservate nell'uomo, come un ritorno atavico verso forme inferiori. La moderna morfologia si astiene da queste induzioni infondate e senza interesse per il progresso della scienza.

IV. — Le teorie dell'ereditarietà.

Uno dei problemi più ardui della biologia è quello che si riferisce alla *ricerca delle cause dell'eredità e del meccanismo, con cui essa si compie.*

Come abbiamo già detto, l'unico modo di concepire i fenomeni dell'eredità è quello di pensare i caratteri ereditari legati alla sostanza vivente stessa. Su ciò non esiste più alcuna discussione tra i biologi, sebbene, come ora vedremo, alle sostanze ereditarie o alle particelle, che le compongono, siano stati assegnati nomi e attribuzioni diverse. Non bisogna però nascondere, che è impossibile formarci una qualsiasi rappresentazione su questi legami. Noi non possiamo in alcun modo concepire, come da una particella del plasma dipenda l'organizzazione di una parte del corpo od una attitudine funzionale.

Vi è anche accordo completo fra i biologi nel ritenere il *nucleo quale sede della sostanza ereditaria.* Tale opinione viene appoggiata dai seguenti fatti: la segmentazione della cellula incomincia dal nucleo, a cui segue subito dopo la segmentazione del corpo cellulare (citoplasma): il nucleo subisce, nel processo di cariocinesi, una serie di trasformazioni, per le quali si ha una esatta divisione del nucleo stesso nelle due cellule figlie. Il processo di riduzione, che prepara la maturazione degli elementi sessuali, è subìto dal nucleo; il processo della fecondazione è, a sua volta, rappresentato dalla fusione

dei due pronuclei. Di più l'elemento paterno e quello materno hanno lo stesso valore per la trasmissione dei caratteri ereditari; tra di essi vi ha una enorme diversità nel volume del citoplasma, mentre esiste

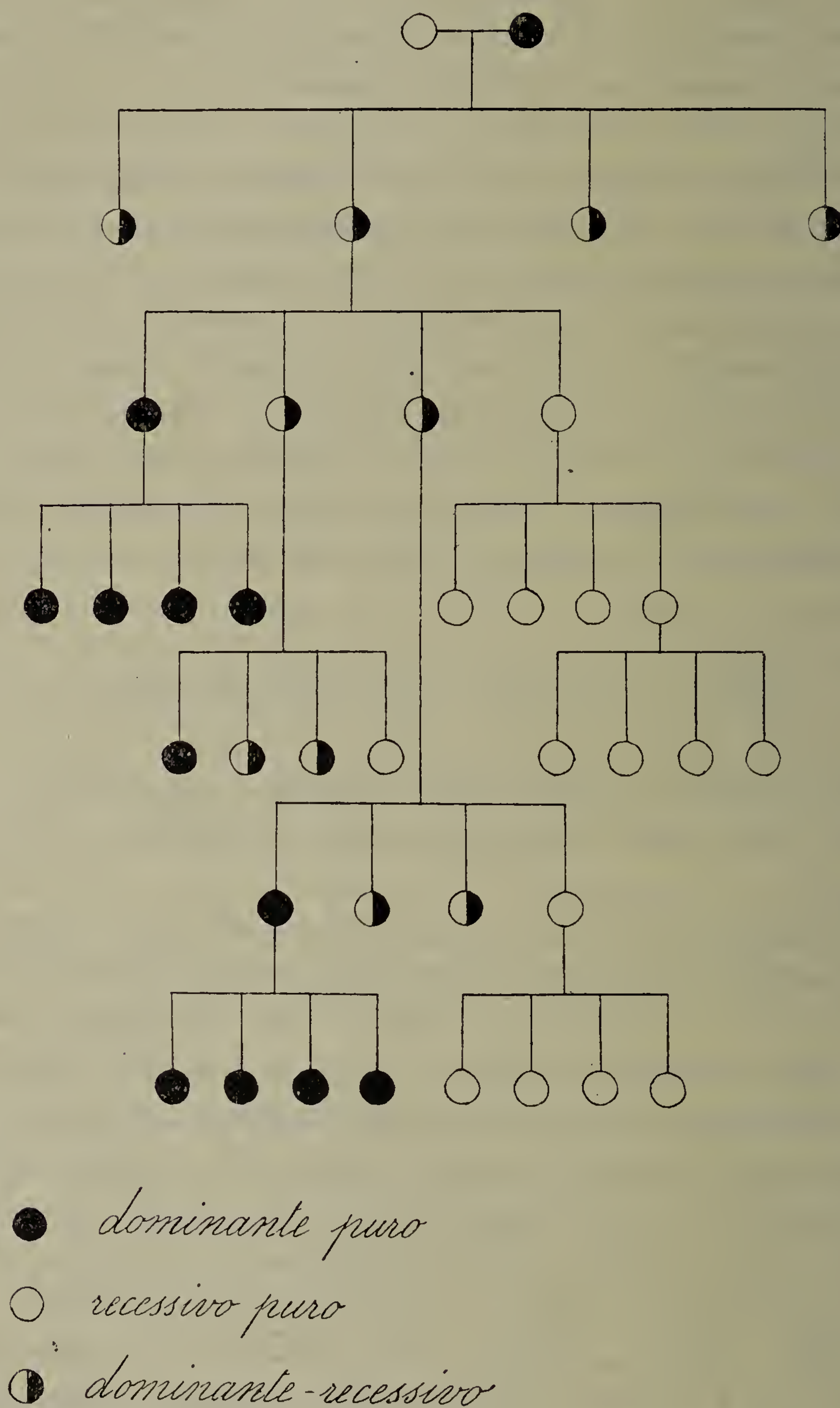


Fig. 1. — Schema di forma alternata di eredità (legge di Mendel).

l'uguaglianza dei due pronuclei. E così vediamo, anche nella coniugazione parziale, per esempio, del paramecio, un nucleo fondersi col nucleo dell'altro individuo, mentre il corpo della cellula resta al tutto estraneo a questo processo.

A questo riguardo hanno un singolare valore le ricerche del Boveri, che riuscirono a fecondare uova di una specie di echinodermi, alle quali era stato tolto il nucleo, con spermatozoi di altra specie. Gli embrioni, che nascevano da queste uova, non rivelavano affatto caratteri della specie materna, mentre presentavano tutti quelli paterni. Questi esperimenti vengono a consolidare l'opinione, che il *nucleo sia l'unico veicolo della sostanza ereditaria.*

Inoltre molti osservatori affermano, che la sostanza ereditaria sia legata alla sostanza cromatica del nucleo; e ciò in base ai fatti già ricordati della riduzione delle anse cromatiche e del loro modo di contenersi nella fecondazione, sia per la sostanza del loro numero nelle varie cellule d'ogni specie, sia per la loro distribuzione, eguale nelle due cellule figlie in ogni cariocinesi, sia infine per la diminuzione notevole della sostanza cromatica nelle cellule che hanno perso il potere rigenerativo.

I recenti studi sui condriosomi scossero alquanto queste vedute, forse troppo esclusivistiche, sul cosidetto monopolio del nucleo nella propagazione dei caratteri ereditari. Meves espresse la convinzione che a particolari organuli del citoplasma (condriosomi) spetti una parte importante in tale funzione, tanto che egli li definisce come il substrato materiale dell'idioplasma di Nägeli.

La teoria di Meves si fonda principalmente sui fatti seguenti:

1.° La costante esistenza dei condriosomi in tutte le cellule animali e vegetali dell'adulto e dell'embrione, somatiche e sessuali, e la loro continuità attraverso ad infinite generazioni cellulari; in alcuni casi anzi sarebbe stata dimostrata, durante la cinesi, una divisione trasversale dei singoli condriosomi (Giglio-Tos e Granata, Terni).

2.° La partecipazione attiva dei condriosomi all'atto della fecondazione; fu dimostrato in echinodermi e vermi, che quella parte dello spermatozoo, la quale racchiude i condriosomi, è trasmessa all'uovo, e che i condriosomi maschili si fondono ben presto coi femminili (R. ed L. Zoja, Meves).

Secondo la teoria di Meves i condriosomi delle cellule embrionarie sarebbero i predecessori degli organi cellulari (miofibrille e neurofibrille) e si trasformerebbero in questi organi, quando le cellule si differenziano. Le ricerche recenti di Levi e di Cowdry dimostrerebbero invero poco fondata quest'ultima parte dell'ipotesi di Meves.

Le teorie sull'eredità si possono dividere in due classi, cioè teorie *preformiste* e teorie *epigenetiche.* Le prime affermano, che negli elementi riproduttori esistano, preformati e disposti secondo un piano prestabilito, tutti i caratteri dell'organismo adulto, i quali si rendono solo manifesti nel corso dello sviluppo embrionale.

Le teorie epigenetiche invece ammettono che, nella cellula riproduttrice, non esista una differenziazione dei caratteri ereditari, i quali si svolgerebbero durante l'ontogenesi, in dipendenza specialmente di cause esterne agenti sulle cellule sessuali, le quali avrebbero una semplicità di struttura ed una estrema sensibilità per tutti i cangiamenti, che potrebbero avvenire nel loro ambiente.

Nell'esposizione che faremo ora di queste teorie sull'ereditarietà, terremo parola unicamente di quelle teorie generali, che riguardano tutti e due i problemi della trasmissione e dello sviluppo dei caratteri ereditarii. Le dottrine parziali, che toccano solamente la seconda parte, non troveranno qui alcuna considerazione; poichè esse vanno riguardate quali teorie sullo sviluppo embrionale piuttosto che sulla ereditarietà, non trattando esse dei soli caratteri ereditari, ma anche di quelli, che si acquistano nella vita individuale.

E ometteremo altresì quelle dottrine più antiche, che risalgono a tempi in cui scarse erano le cognizioni biologiche positive. Cominceremo dalla teoria del Darwin alla quale seguono, in ordine di tempo, quelle dello Spencer e poi l'altra del Naegeli, del De Vries e del Weissmann.

1. *Teoria della pangenesi* (*Darwin*). — Per mezzo di questa ipotesi, veramente geniale, Darwin è riuscito a dare una spiegazione verosimile, oltre che dell'eredità, anche di altri fenomeni biologici, quali l'*atavismo*, la *variazione*, la *rigenerazione*, l'*adattamento*.

Nei primitivi stadi dello sviluppo ontogenico, la cellula è inerte e dotata esclusivamente di proprietà vegetative, capace soltanto di vivere e di riprodursi, serbandosi identica a sè stessa, incapace di rivestire forme specifiche e di acquistare proprietà differenti da quelle delle cellule, da cui provenne.

Ma essa possiede la proprietà di elaborare in sè stessa certe particelle materiali numerosissime, le quali la rappresentano esattamente: queste sono le *gemmule*.

Le gemmule non restano dentro le cellule che le producono, ma escono da esse e sono trasportate per l'organismo tutto intero. Possono penetrare sia nelle cellule nascenti, che non contengono ancora gemmule, sia nelle cellule adulte, che ne sono di già provvedute. Esse sono dotate di una specie di affinità, di una capacità di attrazione estremamente delicata, per cui si introducono esclusivamente ed esattamente nelle cellule, a cui son destinate, mentre abbandonano tutte le altre, a cui non si debbono unire nelle condizioni normali dello sviluppo.

Ogni gemmula rappresenta integralmente la cellula onde è nata,

quale essa è al momento in cui la produce, e, distaccatasi da questa sua matrice, e penetrata in un'altra cellula indifferenziata, la gemmula conferisce ad essa la forza di svilupparsi in un elemento identico a quello, da cui la gemmula provenne.

Le gemmule non si formano soltanto, quando gli elementi istologici dell'individuo si stanno sviluppando, ma anche quando essi diventano adulti e si modificano sotto le influenze o per cause patologiche di varia natura. Si ha dunque in tutto l'organismo una specie di fecondazione incessante e generale per parte delle gemmule: da ciò il nome di *pangenesi* dato alla teoria. Gli organi genitali specialmente ricevono gemmule da tutte le parti del corpo e divengono quindi i ricettacoli di tutti questi elementi fecondatori, i quali poi passano nei prodotti sessuali e vi restano inattivi finchè, dopo avvenuta la fecondazione, l'uovo comincia a segmentarsi. Allora ogni specie di cellule, come abbiamo già detto, riceve le gemmule che le convengono e così comincia la differenziazione.

Se durante la vita adulta di un organismo intervengono alterazioni profonde in qualche sua parte, anche le gemmule, che da questa si producono, si alterano, e gli elementi sessuali ricevono e conservano queste gemmule alterate, trasmettitrici di alterati caratteri ereditari per la prole che nascerà.

2. *Teoria delle unità fisiologiche* (*Spencer*). — Oltre l'*unità chimica*, rappresentata nella sostanza vivente dalla molecola, e quella *anatomica*, rappresentata dalla cellula, vi è, secondo il concetto dello Spencer, una *unità fisiologica*, che consta di un numero maggiore o minore di molecole aggregate fra loro in vario modo. Quanto più complessa è la struttura di questa unità, tanto meno intensa, ma tanto più delicata e più complicata è la sua reazione agli stimoli esterni. E come le molecole di una sostanza cristalloide sono polarizzate tra di loro in un determinato senso, così sono pure polarizzate fra di loro le unità fisiologiche, ed alle variazioni che l'una subisce corrispondono le variazioni delle altre unità. Queste unità vengono trasmesse nella riproduzione da una cellula all'altra, per cui si può spiegare il meccanismo dell'eredità dei caratteri dell'organismo. sia propri alla specie, sia individuali.

Quanto poi ai *caratteri acquisiti nella vita individuale*, Spencer ammette che la modificazione, che si è avverata in una unità, faccia sentire la propria azione anche sulle altre unità, comprese quelle delle cellule sessuali, per modo che il carattere acquisito venga trasmesso all'organismo figlio.

3. *Teoria dell'idioplasma* (*Naegeli*). — La teoria del Naegeli ha una

singolare importanza, poichè il concetto dell'*idioplasma*, per quanto considerato ora in modo diverso da quello della primitiva teoria naegeliana, domina ancor oggi nelle scienze biologiche.

Il Naegeli immagina la sostanza vivente formata da *miceli;* e con questo nome egli intende certi aggruppamenti speciali di molecole, che solo sotto tale disposizione possono sussistere nel protoplasma.

I miceli da soli non sono capaci di vita: vivono invece gli aggruppamenti di miceli e questi si accrescono sempre più, fino a riunirsi, formando così un reticolo ininterrotto per tutto l'organismo, reticolo che passa da una cellula all'altra, e nelle cui maglie si trovano presi altri miceli, non orientati e divisi gli uni dagli altri da ampi strati acquei. Nella sostanza vivente troviamo così due plasmi, l'*idioplasma* reticolare più compatto, e il *plasma nutritizio* più liquido. Nell'*idioplasma* si trovano riuniti allo *stato latente* tutti i caratteri della specie, ma non sotto la loro forma attuale. Si deve immaginare che i miceli dell'idioplasma, per la forza di cui sono dotati, agiscano sul plasma ambiente, determinando lo sviluppo di ciascun carattere.

Sebbene tutto l'idioplasma sia capace di determinare ciascun carattere proprio della specie, pur tuttavia in ciascuna parte dell'organismo si manifestano soltanto alcuni caratteri. Questo fenomeno dipenderebbe dal fatto, che i gruppi miceliari non entrano in azione colla loro forza che per determinati stimoli, e che ciascuno stimolo può dar luogo solo alla produzione di determinati caratteri, mentre gli altri rimangono allo stato latente.

Data una tale struttura dell'idioplasma, identica in tutte le sue parti, si può spiegare come i caratteri si trasmettano dall'organismo generante a quello generato.

Nelle cellule sessuali l'idioplasma esiste, ed è identico a quello del resto dell'organismo. Quando dalle cellule sessuali si forma un nuovo organismo, l'idioplasma cresce e si diffonde in tutte le cellule, nelle quali entra in azione, specialmente per gli stimoli dovuti all'accrescimento, dando luogo alla produzione di uno o di un altro carattere.

4. *Teoria della pangenesi intracellulare* (*De Vries*). — Il De Vries espone la sua teoria, che è una modificazione di quella del Darwin, dichiarando che ogni *carattere trasmissibile* per eredità è legato nella sostanza vivente della cellula ad uno *speciale veicolo materiale.* Questi veicoli si chiamano *pangeni.* Ogni carattere ereditario ha un pangene speciale. In ogni organismo vi sono molti pangeni, e precisamente in tanto maggior numero, quanto più differenziato è l'organismo stesso.

Per *pangenesi intracellulare* s'intende quindi l'ipotesi, che tutto il protoplasma vivente sia costituito di pangeni.

Nel nucleo sono rappresentati i pangeni di ciascun individuo. Nel resto del protoplasma di ogni cellula si trovano solo quei pangeni, che devono in essa essere in attività.

Ad eccezione di quei pangeni, che sono attivi già nel nucleo, p. es., quelli che dominano la segmentazione nucleare, tutti gli altri devono uscire dal nucleo per diventare attivi. Ma la maggior parte di questi rimane nel nucleo, dove si divide in parte per la divisione nucleare, in parte per l'emigrazione nel protoplasma. I pangeni, trasportati dalle correnti plasmatiche, giungono negli organi protoplasmatici, dove si uniscono con i pangeni già esistenti, si moltiplicano ed entrano in attività. Tutto il protoplasma consta dunque di pangeni, usciti a varie riprese dal nucleo, e dei loro derivati; non esiste un'altra sostanza vivente fondamentale.

La teoria ora esposta, benchè derivi da quella darwiniana, non ammette, a differenza di quest'ultima, il trasporto delle gemmule attraverso tutto il corpo, da una cellula all'altra. Inoltre dà il suo giusto valore all'azione che esercita il *nucleo nel processo dell'eredità*.

5. *Teoria del plasma germinativo* (*Weismann*). — Questa è la teoria, che regna oggi nel campo della biologia. Essa raccoglie intorno a sè validi fautori, benchè sia combattuta ad oltranza da altri biologi che guardano con occhio, giustamente scettico, la descrizione minuziosa, complicata ed oscura, che della *sostanza vivente* fa il Weismann.

Egli distingue nell'organismo pluricellulare *due specie di sostanze viventi*, il *somatoplasma*, che costituisce la parte vitale delle varie cellule del corpo, ed il *germiplasma* o *plasma germinativo*, che è raccolto nel nucleo delle cellule sessuali, e serve alla trasmissione dei caratteri ereditari. Continuamente nell' evoluzione ontogenetica si sviluppa dal plasma germinativo il plasma somatico, per un processo molto complicato di segmentazione asimmetrica, la quale forma il caposaldo di tutta la teoria. Per *segmentazione asimmetrica* intende il Weismann il fatto da lui supposto, che in tutte le segmentazioni cellulari (come ammetteva dapprima), o in quelle segmentazioni cellulari, che preludiano ad una formazione di nuovi organi, o a differenziazioni di cellule (come ebbe a dire più recentemente), il plasma germinativo si distribuisca in modo diverso, sia per quantità, che per qualità, nelle due cellule figlie. Il plasma germinativo stesso si comporrebbe di un grande numero di elementi chiamati *ide*, che si uniscono a gruppi detti *idanti:* questi idanti poi a volte sarebbero visibili nei cosidetti *cromosomi*. Le *ide* alla lor volta sarebbero costituite da elementi di ordine inferiore, i *determinanti*, che sarebbero composti di un grande numero di *biofori* o portatori della vita, i

quali rappresenterebbero le vere *unità biologiche*, come le *unità fisiologiche* di Spencer.

Per comprendere il significato biologico di tutte queste unità di vario grado, immaginate dal Weismann, dobbiamo ricordare che egli ammise, che nell'uovo fecondato si trovino già preformate tutte le qualità, le diversità, i caratteri, che sono propri all'organismo che si svilupperà da questo uovo. Ora tutti questi caratteri si trovano raccolti nelle varie *ide:* avremo perciò un'*ida* per ciascun gruppo di cellule, per ciascun tessuto, per ciascun organo. Il carattere di ogni cellula è preformato nel *determinante*, e, quando questo entra in azione si scinde nei suoi *biofori*, che, spargendosi nella cellula relativa, ne determinano la natura.

Nelle segmentazioni dell'uovo e dell'embrione, e più precisamente in quelle segmentazioni, che inducono una differenziazione cellulare, le singole *ide* vengono distribuite diversamente nelle varie cellule; così nelle segmentazioni che precedono la formazione della *gastrula*, le *ide* degli organi ectodermali verranno trasmesse alle cellule che dànno origine all'ectoderma, le *ide* invece p. es., del fegato, alle cellule endodermali. Così, a poco a poco, le singole *ide* si isolano ed i loro *determinanti* si distribuiscono nelle varie cellule, di cui determinano la natura per mezzo dei *biofori*. Così il plasma germinativo si trasforma in plasma somatico. Questo non è più capace di riprodurre l'organismo da cui proviene.

Però non tutto il *plasma germinativo* subisce questa trasformazione; una parte ne rimane inalterata, e va a costituire le cellule sessuali del nuovo organismo. Di più è da notare, che anche le altre cellule, che il Weismann dice cellule somatiche, per distinguerle da quelle sessuali, ricevono, oltre alle *ide* e ai determinanti propri, e che ne determinano la natura, anche *ide* e determinanti che normalmente non si sviluppano, restando allo stato latente, e costituiscono l'*idioplasma accessorio:* questo, solo in determinate circostanze, può rivelare la propria presenza, imprimendo i suoi propri caratteri alle cellule in cui alberga.

Le *cellule sessuali*, come si è detto, ricevono il plasma germinativo inalterato, e così lo conservano per tutta la durata della vita, fino a che esse stesse non comincino un nuovo ciclo evolutivo, dando origine ad un *nuovo organismo*. Il plasma germinativo passa così da una cellula sessuale di una generazione a quella di un'altra, senza modificarsi affatto per tutte le influenze, che all'organismo vivente possano giungere. Questa parte della teoria del Weismann passa sotto il nome di *teoria della continuità del plasma germinativo*.

Gli esseri *unicellulari* consisterebbero soltanto di plasma germinativo, che è continuo e non perisce mai: essi sarebbero perciò *immortali* (vedi pag. 126).

Nei *pluricellulari* invece le cellule sessuali soltanto, che contengono il plasma germinativo intero, e lo trasmettono immutato alle cellule sessuali della generazione successiva, si potrebbero considerare come *immortali:* mentre le cellule somatiche, da cui poi non derivano altre cellule sessuali, chiudendosi così con esse il ciclo evolutivo, si devono considerare come *mortali.* Si può dire, seguendo questa teoria, che la *vita dell'organismo pluricellulare è un epifenomeno della riproduzione.* Nella fecondazione una parte del plasma germinativo paterno viene eliminato (per il processo di riduzione), e viene sostituito da una parte equivalente di plasma germinativo materno. Questo processo vien detto dall'autore *anfimixi.*

Logicamente il Weismann, negando ogni influenza del plasma somatico su quello germinativo, non può ammettere l'*ereditarietà dei caratteri acquisiti* per l'effetto dell'uso o non uso degli organi. La variazione degli organi, secondo questo autore, è quindi tutta dovuta alla selezione naturale di caratteri casualmente verificatisi. Secondo una nuova aggiunta alla sua teoria, il Weismann, accettando l'idea del Roux di una lotta per l'esistenza fra le varie parti dell'organismo, ammette che una gran parte delle variazioni sia dovuta ad una selezione fra i varii *determinanti* di ciascun plasma germinativo. Questa selezione vien detta *selezione germinale.*

V. — Le dottrine dell'ereditarietà di fronte al problema della trasmissione dei caratteri acquisiti e delle malattie ereditarie e congenite.

Dalle ricerche citologiche e sperimentali dell'ultimo decennio risulta, che, fra tutte le ipotesi dell'ereditarietà, quella parte della dottrina di Weismann, che propugna la continuità del plasma germinativo, meglio di ogni altra si accorda con fatti chiaramente dimostrati.

L'ipotesi di Darwin a di De Vries, che particelle morfologicamente differenziate, staccatesi dalle cellule somatiche vengano trasmesse continuamente alle cellule sessuali, cade di fronte alle osservazioni di un'indipendenza morfologica fra cellule sessuali e somatiche.

Particolarmente importante a favore della continuità del plasma germinativo è la scoperta di Boveri, che in un verme (*Ascaris megalocephala*) una delle due cellule, provenienti dalla segmentazione dell'uovo,

la quale ha un'impronta citologica particolare, è destinata a dar origine alle cellule germinali, come risulta dallo studio di fasi successive.

Gli elementi della *via germinale* sono adunque già distinti dalle cellule somatiche, sin da queste precocissime fasi dello sviluppo.

Anche in altre specie fu dimostrata un'analoga precoce differenziazione morfologica delle cellule germinali.

Non diminuiscono, secondo noi, il valore di questi risultati le osservazioni dalle quali risulta, che le cellule sessuali possono differenziarsi da elementi apparentemente somatici: tale fatto avviene quasi costantemente nelle piante, ed in condizioni particolari in alcuni animali (nella rigenerazione delle ascidie). Si può sempre supporre che, in questi casi il plasma germinale non imprimesse dapprima agli elementi che lo contengono un carattere morfologico specifico e che questo divenisse palese soltanto più tardi: si tratterebbe in tali casi di elementi, apparentemente somatici, che in realtà contengono del plasma germinale.

Maggior valore contro l'ipotesi della continuità del plasma germinale ha la dimostrazione di una eredità di caratteri acquisiti.

Il problema a cui accenniamo è da lunghi anni oggetto di infiniti dibattiti. Che fattori estrinseci possano indurre in un organismo modificazioni trasmissibili nella discendenza non è più oggi negato da alcuno; ma il punto controverso è, quale influenza esercitino tali fattori sul plasma germinale, e non è sempre facile di definire se quest'ultimo sia stato direttamente modificato o no.

Nella categoria degli stimoli, che hanno agito direttamente sul plasma germinale, modificandolo e determinando una trasformazione nella discendenza, rientrano quasi certamente il cambiamento di colorito, provocato nelle larve di farfalle coll'esporle a temperature elevate e trasmesso alla discendenza (Standfuss, Fischer).

Così pure, in un grande gruppo di malattie ereditarie, è fuor di dubbio, che il plasma germinale fu direttamente modificato dall'agente morbigeno; ma di queste diremo più oltre.

Maggiore importanza contro l'ipotesi di Weismann hanno invece le esperienze di Guthrie; galline nere nelle quali furono trapiantate ovaie appartenenti a galline bianche e che furono fecondate da galli bianchi diedero 9 pulcini bianchi ed 11 pulcini bianchi e neri.

Il colore della madre avrebbe in tal caso esercitato un'influenza, rilevabile nella discendenza, sul plasma germinale innestato.

Risultati analoghi furono ottenuti da Kammerer nelle salamandre.

Da ricerche di Kammerer si rileva poi che un anfibio (*Alytes obstetricans*), il quale abitualmente depone le sue uova sul terreno, se te-

nuto a temperatura elevata, depone invece le uova nell'acqua; ebbene questa modificazione dell'istinto veniva trasmessa nella discendenza.

Altre esperienze di Kammerer concludono nello stesso senso. Anche molte attitudini fisiologiche e psicologiche acquisite sarebbero trasmissibili alla discendenza; fra i molti esempi comunemente addotti, ricordiamo la maggiore facilità da parte dei fanciulli ad imparare la lingua materna anzichè altre lingue; la grande agilità delle dita di cui sono dotati i figli di celebri suonatori di pianoforte; la grande forza muscolare dei figli di individui dediti a lavori faticosi (Virchow).

Ma è evidente che queste osservazioni non hanno il rigore scientifico dei risultati sperimentali sopra riferiti.

Un fatto, che Semon ritiene molto dimostrativo in favore dell'eredità dei caratteri acquisiti, è lo spessore enorme che nell'uomo acquista la cute della pianta del piede di fronte a quella di altre regioni del corpo, sin dal 5.° mese di vita intrauterina; in tal caso l'aumento di spessore della cute plantare, provocato negli antenati da pressioni meccaniche, veniva trasmesso ereditariamente al feto, prima che in quest'ultimo la cute sottostasse allo stimolo funzionale.

È evidente che in questo caso, come negli esperimenti di Kammerer e di Guthrie sopra riferite, gli stimoli, che hanno agito sugli antenati, non erano di natura tale da modificare direttamente le cellule germinali, nel senso di Weismann; qui siamo costretti ad ammettere una ripercussione indiretta delle trasformazioni indotte nel soma sulle cellule germinali.

Molto si discusse se le mutilazioni e le lesioni accidentali o prodotte sperimentalmente siano o no ereditarie. Weismann lo nega assolutamente e definisce come una raccolta di anneddoti le presunte prove di tale asserto, che furono fino ad oggi riferite.

Largo consenso trovarono a suo tempo le antiche esperienze di Brown-Séquard: comparsa di accessi epilettoidi nei discendenti di cavie, nelle quali, colla sezione del midollo, era stata provocata l'epilessia. Questi esperimenti ebbero parecchie conferme (Westphal, Obersteiner). Lamelshon e Deutschmann dimostrarono che, da conigli ai quali erano stati estirpati bulbi oculari, nacquero figli ciechi o con lesioni di varie parti dell'occhio.

Altri fatti, desunti dalla patologia umana, dimostrerebbero, che le conseguenze di traumi gravi, acquisiti sono ereditarie.

L'insufficienza di prove rigorosamente scientifiche di trasmissione ereditaria di molti traumi e di mutilazioni non rappresenta un argomento, come vuole Weismann, contro l'ereditarietà dei caratteri acquisiti. È evidente che una mutilazione è ereditaria soltanto quando

sia di tale natura da indurre una reazione grave e permanente nel soma dei genitori; soltanto in questo caso si potrà avere una ripercussione del soma sul plasma germinale.

Poichè questi fenomeni della eredità di modificazioni permanenti somatiche, sembrano ormai senza alcun dubbio accertati, la teoria di Weismann viene a trovarsi di fronte ad una seria obbiezione, e tale da sembrare, che valga da sola a rovesciare questa mirabile ipotesi.

Recentemente Galeotti ha tentato di eliminare questa obbiezione. Partendo dalle moderne teorie chimico-biologiche sull'esistenza di affinità specifiche delicatissime tra certe molecole proteiche e le cellule di certi tessuti, e rievocando le correlazioni che esistono tra organo e organo, le quali si possono spiegare soltanto con l'ammettere che sostanze specifiche elabrate da un organo giungano all'altro, si fissino nelle sue cellule e ne modifichino in certo senso il metabolismo, egli ha formulato l'ipotesi, che sussista una consimile correlazione tra soma e plasma germinativo; che dai tessuti somatici partano molecole specifiche, capaci di fissarsi nel plasma germinativo stesso, che ad alterazioni di questi tessuti corrispondano anche modificazioni nelle suddette molecole e quindi anche modificazioni del plasma germinativo che le riceve e le fissa.

Per mezzo di questo influsso del soma sul plasma, che costituirebbe quasi una *pangenesi* (nel senso di Darwin), che potrebbe appellarsi *chimica*, il plasma non sarebbe più profondamente isolato dal soma, ma risentirebbe invece dei più intimi cangiamenti che possono avvenire nel soma stesso, sotto le influenze modificatrici dell'ambiente. E così, pur conservando la teoria del Weismann, potremmo spiegarci i fenomeni dell'adattamento quali fattori dell'evoluzione, e la trasmissibilità dei caratteri e delle malattie acquisite.

Questa ipotesi vale per i casi delle lesioni accidentalmente acquisite e delle malattie interessanti soltanto il soma e di cui non si vede l'influenza diretta sul plasma germinale.

Esiste un secondo gruppo di processi morbosi che non sono visibilmente cagionati da cause esterne, ma la cui origine è insita nell'organizzazione stessa dell'individuo.

La possibilità di una trasmissione ereditaria delle malattie di questo gruppo è ammessa da tutti, anche dai più caldi fautori della teoria di Weismann, visto che in questi casi, nei quali tutto l'organismo è interessato e spesso ne è modificato il ricambio, è ovvio ammettere un risentimento da parte delle cellule germinali.

Ed allora facilmente si comprende, come certe malattie si manifestino talvolta in molti discendenti dei medesimi progenitori (*malattie*

familiari) e si propaghino, con continuità, per i rami dell'albero genealogico di qualche famiglia.

Come un chiaro esempio di questi fatti presentiamo gli schemi seguenti, che si riferiscono a due malattie che appunto si presentano in forma familiare, cioè l'*emofilia* e il *daltonismo*.

L'*emofilia* consiste in una straordinaria disposizione alle emorragie, di modo che una lesione qualsiasi, per quanto piccola, come per es., una puntura in un dito, l'estrazione di un dente, possono essere causa

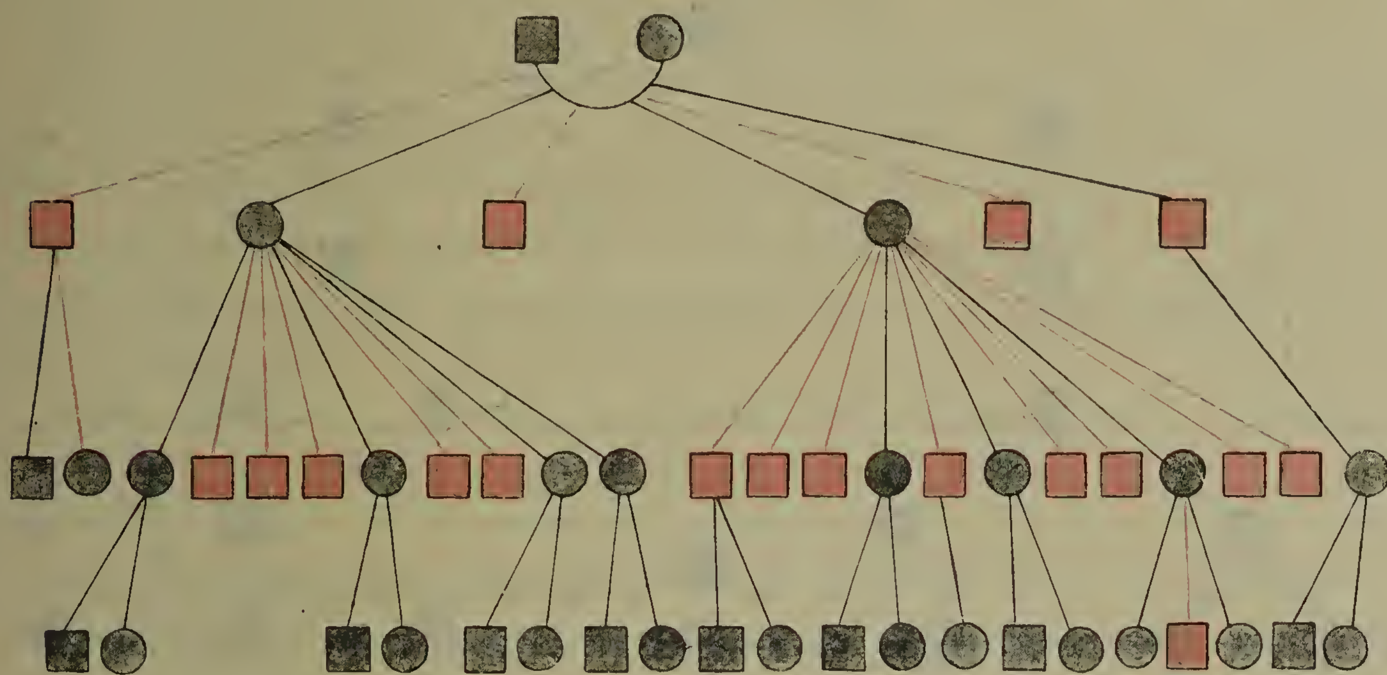


Fig. 2. — Tavola genealogica di una famiglia di *emofilici*, descritta dal Lossen. □ maschi, ○ femmine.
Gli individui affetti da emofilia sono rappresentati dai segni rossi.

di gravi perdite di sangue. Il *daltonismo* poi non è altro che l'incapacità di distinguere certi colori.

Dalla fig. 2 risulta che due individui non emofilici generano sei figli di cui tre emofilici e tre no. Dai tre figli normali ne nascono poi altri, che in parte mostrano questa anomalia in parte no, e che a loro volta dànno origine a figli, di cui alcuni emofilici. Qualche cosa di analogo si può ricavare dallo schema che si riferisce al daltonismo (fig. 3).

Vediamo ora più specificatamente *quali sono queste malattie ereditarie*. In primo luogo dobbiamo ricordare quelle che dipendono da *alterazioni* più o meno profonde *del ricambio*: tali sono l'artritismo, la gotta, l'arteriosclerosi, il diabete, la poliuria, la polisarcia, la calcolosi renale ed epatica. È da notarsi, che vi è una certa relazione tra queste malattie, in modo che un individuo, che soffre di una di esse, può generare figli che ne mostrano poi altre di questo stesso

gruppo. Così da un padre artritico possono nascere figli, che nell'età avanzata soffriranno di calcolosi renale; un individuo diabetico può generare dei gottosi, e da questi possono nascere figli malati di polisarcia o di diabete (Pel). *Altre malattie ereditarie*, che pur sembrano dipendere da alterazioni del ricambio, sono la cateratta, la retinite, il glaucoma, certe forme di anemie, ecc.

In secondo luogo è da notarsi che si trasmettono, pure per eredità certe *deformità* e certi *arresti di sviluppo* o *distrofie*. Secondo la teoria

Fig. 3. — Tavola genealogica di una famiglia di *daltonici*, descritta da Korner. □ maschi, ○ femmine.
Gli individui daltonici sono rappresentati dai segni colorati in azzurro.

di Weismann, la spiegazione di questi fatti è assai semplice. La forma e lo sviluppo di ciascun organo o tessuto son fissati dai rispettivi *determinanti*, che si trovano nel plasma germinativo, e una alterazione qualsiasi di un organo dipende da una persistente alterazione del plasma germinativo. Ora, siccome il plasma germinativo del figlio è la riproduzione fedele del plasma germinativo del genitore, si comprende come alterazioni del plasma e quindi anche del *soma* paterno, si possano ritrovare nel figlio.

Fra queste *deformità ereditarie* ricorderemo: le anomalie nel numero o nella disposizione dei denti, la microftalmia, il labbro leporino, l'asimmetria della faccia e del viso, le deviazioni della colonna vertebrale, le ernie congenite, i vizi congeniti di cuore, la mancanza di dita, le dita o gli arti soprannumerari, l'ipospadia, l'atresia dell'ano o della vagina, la spina bifida, l'ictiosi, l'ipertricosi, ecc.

In terzo luogo, sono state qualificate per malattie ereditarie *certe infezioni*. Frequentemente si può infatti constatare, che da un padre affetto da sifilide nascono figli, che presentano tutti i sintomi di questa malattia; da genitori sofferenti di tubercolosi sono generati figli, che fin da bambini mostrano localizzazioni tubercolari ossee o ghiandolari e che più tardi muoiono di tisi polmonare o di tubercolosi generalizzata. Alcuni osservatori ritengono, che in questi casi passino germi infettanti dall'organismo generatore all'organismo generato o nel momento della fecondazione, o per la via placentare quando è già cominciato lo sviluppo del feto.

Altri invece dicono che si trasmette, per vera eredità, soltanto la *predisposizione per l'infezione*, cioè, un insieme di caratteri organici fisici e chimici, già acquistati dal genitore durante la sua malattia e capaci di favorire l'attecchimento dei germi patogeni, con i quali il figlio, durante la sua vita estrauterina, verrà necessariamente a trovarsi in contatto.

Questa seconda ipotesi è più soddisfacente almeno per la tubercolosi, e sovra di essa ritorneremo, trattando delle malattie infettive in genere.

I fenomeni ereditari, in rapporto alle malattie, sono stati oggetto di studi assai minuti, eseguiti con i *metodi della statistica* (Campbell), Orschansky) a fine di vedere, se è possibile stabilire alcuna delle leggi che li regolano.

Per ora, in questo riguardo, hanno una certa attendibilità i seguenti risultati:

1.° L'eredità patologica è una forma speciale dell'eredità normale individuale e la *costituzione* dei genitori, con tutte le tendenze patologiche che ad essa si riconnettono, vien trasmessa ai figli secondo le leggi generali dell'eredità.

2.° Il principio dell'*interferenza* o della lotta tra i plasmi maschile e femminile, che ha luogo nell'anfimixi per la predominanza dei caratteri paterni o materni, ha luogo anche per i caratteri patologici e quindi, come il figlio diviene somigliante all'uno o all'altro dei genitori, così eredita o no la tendenza alla malattia, di cui uno dei genitori sia affetto.

3.° L'ereditarietà della malattia è più intensa per i primi figli della stessa coppia, cioè sono i primi figli più facilmente e più gravemente colpiti. Nell'ulteriore decorso della vita matrimoniale diminuisce l'energia dell'eredità patologica e gli ultimi figli hanno molta probabilità di crescere sani e normali.

4.° Se il *padre* è ammalato, la probabilità della trasmissione ere-

ditaria della malattia ai figli è maggiore che se la madre è inferma, e più generalmente si può dire che l'ereditarietà patologica dalla parte del padre ha un carattere progressivo, quella dalla parte materna un carattere regressivo.

5.° La trasmissione di una malattia o di una predisposizione morbosa non dipende soltanto dai genitori, ma anche dall'organizzazione dei figli e specialmente dal loro sesso.

Questi risultati ci permettono già di riconoscere l'importanza di tali ricerche statistiche, e ci fanno sperare, che uno studio più ampio e più comprensivo di questi fenomeni, valga a metterne in luce l'intimo meccanismo e a prepararci la via per una profilassi, così necessaria per l'evoluzione e per il miglioramento della nostra razza.

Per ultimo dobbiamo dire qualche cosa delle *malattie congenite*, che alcuni uniscono e confondono senz'altro con le malattie ereditarie.

Si dice che una alterazione è *congenita*, quando si è prodotta nel feto, durante la vita intrauterina, in modo che il feto stesso viene alla luce già malato o deformato. Ma la causa morbosa può agire sul feto nei periodi dello sviluppo, successivi alla fecondazione, ed allora alla malattia, dipendente da questa causa, non si può dar certo l'appellativo di ereditaria.

Al contrario molte malattie ereditarie sono evidentemente congenite, e anzi, secondo alcuni, tutte le malattie ereditarie meritano anche questa seconda qualificazione, poichè il loro momento eziologico va ricercato nel primissimo periodo della vita intrauterina.

Ma si può applicare l'aggettivo di congenite a malattie ereditarie, come il diabete, la gotta, l'artritismo, che si manifestano solo nella tarda età? È vero che i germi di queste malattie esistevano già nei prodotti sessuali che dettero origine al figlio, ma questo nacque, e per molti anni si sviluppò in condizioni perfettamente normali.

Sono invece palesemente congenite quelle malattie ereditarie, che si manifestano come malformazioni e di cui abbiamo sopra ricordato le principali.

VI. — Atavismo e degenerazioni.

Abbiamo già visto che cosa s'intenda per *atavismo*, secondo la dottrina generale dell'eredità: nel plasma germinativo di esseri perfettamente sviluppati possono esistere, allo stato latente, i fattori di certi caratteri propri dei più lontani progenitori, e questi caratteri possono poi comparire in modo da far rassomigliare la prole ai suoi più vecchi ascendenti. Questo *ritorno verso stati anteriori della specie*

può assumere un carattere espressamente patologico, quando per esso compaiono malformazioni o anomalie funzionali di certi organi.

Per quanto riguarda l'uomo, l'*atavismo* si dice *storico*, se lo stadio di sviluppo filogenetico, di cui è proprio il carattere, del quale si è avuto il ritorno atavico, si riferisce ad un'epoca non anteriore allo sviluppo delle civiltà orientali; *preistorico*, quando esso invece risalga all'uomo delle età selvaggie; *animale*, quando risalga agli stadi filogenetici anteriori all'uomo.

L'atavismo assume l'aspetto di un *arresto di sviluppo*, quando il carattere anomalo consiste nella permanenza di uno stato, esistente normalmente nella vita ontogenetica dell'individuo, ma destinato a scomparire nell'ulteriore accrescimento; tali sono, ad esempio, il *labbro leporino*, che dipende dalla mancata saldatura dei lembi labiali e che d'altra parte ci ricorda un carattere normale di una specie inferiore, dei rosicanti; la *fissura branchiale congenita*, propria di uno stato precoce dell'embrione e, nell'albero filogenetico, dei pesci, ecc. Altre anomalie hanno solo un dubbio ricordo filogenetico, e così: l'*utero bicorne*, che risale ai didelfi, la *polidattilia*, che era propria degli enaliosauri, la *coda rudimentale*, il *tubercolo darwiniano*, l'*ipertricosi*, la *mano pitecoide*, e varie malformazioni del sistema osseo e muscolare. A questo ricomparire di caratteri di specie inferiori si dà anche il nome di *degenerazione*, volendo con ciò significare un processo regressivo, una somiglianza con i progenitori più antichi e più bassi: ma le degenerazioni non sono tutte ataviche, molte anzi dipendono da cause esterne, che agiscono su individui originariamente bene sviluppati e producono in essi un indebolimento o alterazioni ereditabili poi dalla prole. Fra le *cause principali della degenerazione* dobbiamo notare: l'alcoolismo, la sifilide, altre intossicazioni o malattie costituzionali, l'insufficienza o la cattiva qualità del nutrimento, le cattive condizioni sociali, ecc.

La degenerazione ci si manifesta inoltre con anomalie mentali che possono giungere fino alle psicopatie. È anzi da questo punto di vista che lo studio delle degenerazioni ha acquistato oggi una così grande importanza. Secondo Cesare Lombroso le degenerazioni psichiche sono sempre accompagnate da anomalie somatiche, in modo che queste ultime possono servire di indizio e di criterio per il riconoscimento delle prime, ed è perciò che, al giorno d'oggi, si dà tanta importanza all'esame antropologico dei degenerati, dei delinquenti e dei pazzi. Ma, pur ammettendo la giustezza di questa conclusione, non si deve prestar troppa fede alla affermazione inversa, e cioè che ci si debba aspettar sempre fenomeni di degenerazione psichica in quegli indi-

vidui, i quali mostrano qualche anomalia somatica, poichè molte volte persone, che presentano stigmate somatiche di degenerazione, sono poi perfettamente normali in tutte le manifestazioni della loro psiche e della loro moralità.

Le degenerazioni psichiche di minor grado, che pure si trasmettono dai genitori alla prole, consistono molto spesso in atteggiamenti della mente o del carattere non ben determinati o definiti, ma vaghi, circoscritti o nascosti e designati, nel linguaggio comune, con i nomi di stravaganza, di eccentricità, di misantropia, di insensibilità morale, ecc. Altre volte invece hanno le caratteristiche più gravi della follìa morale o della delinquenza.

Secondo Lombroso, in tutte le degenerazioni psichiche predomina il carattere dell'epilessia. ed anzi molte anomalie del carattere e dell'intelligenza dovrebbero considerarsi come equivalenti epilettici, da ciò la relazione ereditaria, che indubbiamente sussiste, tra queste varie forme morbose. E non solo la delinquenza, di cui il carattere degenerativo è chiaramente evidente, ma anche la genialità non sarebbe altro che una forma di epilessia psichica, dimodochè l'uomo di genio sarebbe sempre il discendente di un epilettico o di un degenerato. Questa teoria, la quale si basa sul fatto che molte volte individui geniali presentano anomalie degenerative psichiche o somatiche, sebbene accolta con favore da alcuni, ha d'altra parte trovato vivacissime opposizioni, principalmente perchè a molti repugna la conclusione che ne trae il Lombroso, quella cioè che l'idea geniale debba essere equiparata ad un accesso epilettico.

VII. — L'eredità nelle malattie mentali.

Oltre i caratteri degenerativi, di cui abbiamo adesso parlato, si trasmettono con facilità *dai genitori alla prole* anche le vere malattie mentali; in questi casi l'eredità può essere *dissimilare* o *similare*.

Si parla di eredità *dissimilare* quando la malattia, che si manifesta nei discendenti, è diversa da quella che erasi mostrata negli ascendenti: così da un padre alcoolista può nascere un figlio dipsomane o un idiota o un epilettico, da un padre epilettico può venir generato un pazzo morale o un demente precoce. In una stessa famiglia si trovano talvolta casi di melanconia, di manìa, di pazzia circolare che si avvicendano e talvolta si sommano anche nello stesso individuo. Secondo il Tanzi però, la causa di una simile disposizione risiede probabilmente in uno squilibrio unico del ricambio generale,

anzichè in una alterazione ereditaria dell'intelligenza. Secondo un altro alienista invece, il Morel, il polimorfismo nelle psicosi ereditarie deve ammettersi come un fatto accertato e dipendente dall'equivalenza delle varie forme degenerative: in generale poi queste forme acquistano nella discendenza un carattere sempre più grave, e si manifestano sempre più precocemente, finchè si arriva all'idiozia congenita, che, essendo associata all'infecondità, è causa della scomparsa della stirpe degenerata.

L'eredità *similare* delle malattie mentali corrisponde in modo più chiaro ai principii generali dell'eredità, e più evidentemente ci appare come una vera trasmissione di caratteri organici specifici; essa consiste in questo, che nei discendenti si manifesta la stessa forma psichica di cui avevano sofferto i progenitori. Così avviene sovente per la paranoia, per la demenza precoce, per certe psicosi affettive e talora per l'imbecillità.

Alcuni autori, considerando la facoltà della trasmissione ereditaria delle degenèrazioni psichiche, la frequenza con cui le persone, discendenti da genitori pazzi o degenerati, si uniscono in matrimonio, moltiplicando così le probabilità delle psicosi nella prole, e tenendo conto ancora delle molteplici cause esterne, che possono provocare o favorire lo sviluppo della pazzia, hanno formulato la *legge della degenerazione progressiva*, secondo cui il numero degli alienati dovrebbe andare inesorabilmente crescendo, fino all' estinzione della razza umana. Fortunatamente questa conclusione, più che altro teorica, non sembra corrispondere ai dati statistici, da quali sembra risultare che il numero dei pazzi crescerebbe meno della popolazione totale (Tanzi).

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

DARWIN C. R., *L'origine dell'uomo e la selezione sessuale*, 1872, traduz. ital., Unione tip. editr. — *Le variazioni degli animali e delle piante allo stato di domesticità*, 1868, trad. ital., Unione tip. editr. — *L'origine delle specie per selezione naturale nella lotta per l'esistenza*, trad. ital., Unione tip. editr.

HAECKEL, *Die Perigenesis der Plastidule*, Jena 1872.

DE VRIES, *Intracelluläre Pangenesis*, Jena 1889.

NAEGELI C., *Mechanisch-physiologische Theorie der Abstammungslehre*, München 1888.

WEISMANN, *Das Keimplasma. Eine Theorie der Vererbung*, Jena 1892. — *Aufsäsze über Vererbung und verwandte biologische Fragen*, Jena.

DELAGE, *La structure du protoplasma et les théories sur l'hérédité et les grands problèmes de la biologie générale*, Paris 1895.

HERTWIG O., *Die Zelle und die Gewebe*, Jena 1893-95. — *Zeit- und Streitfragen der Biologie: I. Praeformation oder Epigenese?* 1894; II. *Mechanik und Biologie.* Jena 1897.

SPENCER, *Principii di biologia*, trad. ital., Dumolard, Milano.

Alcuni articoli di SPENCER nella *Contemporary Review* del 1893.

ROUX, *Gesammelte Abhandlungen über Entwickelungsmechanik der Organismen*, Leipzig 1896.

Sulla trasmissibilità dei *caratteri acquisiti* e sulle *malattie ereditarie*, vedi:

ROHDE F., *Ueber den gegenwärtigen Stand der Frage nach der Entstehung und Vererbung individueller Eigenschaften und Krankheiten*, Jena 1895 (pubblicazione riassuntiva molto importante sulla questione dell'eredità, delle proprietà individuali e delle malattie).

VIRCHOW, *Berliner klin. Woch.*, 1893.

Molto importante è la rivista sintetica e critica dello ZIEGLER, *Ziegler's Beiträge*, 1886.

Sull'eredità dell'*epilessia* sperimentale veggasi principalmente OBERSTEINER, *Wiener med. Jahrbücher*, 1875.

JENDRASSIK, *Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilkunde*, vol. 22.

PEL, *Zeitschr. f. Klin. Med.*, vol. 38.

COSTANTIN, *L'hérédité acquise*, Paris 1900.

STAHEL, *Die Hämophilie in Wald, Inaug. Diss.*, Zurich 1880.

WEINBERG, *Deutsch. Archiv f. Klin. Med.*, vol. 78, 1903.

ABDERHALDEN, *Ziegler's Beiträge*, vol. XXXV, 1904.

ORSCHANSKY, *Die Vererbung im gesunden und im krankhaften Zustande*, Jena 1903.

TANZI, *Malattie mentali*, Milano, 2.ª ediz., 1914.

Sui matrimoni dei consanguinei vedi MANTEGAZZA, *Studi sui matrimoni consanguinei.* Milano 1868, e HUTH e GEORGE DARWIN, *Die Ehe zwischen Geschwister-Kindern*, 1876.

PARTE III.

EZIOLOGIA E PATOGENESI DELLE MALATTIE INFETTIVE E PARASSITARIE

Le *malattie infettive* e *parassitarie* si distinguono essenzialmente da tutte le altre, perchè sono provocate da agenti vivi, i quali si stabiliscono nell'ammalato, vivono a spese di questo, si moltiplicano nei suoi tessuti, vi producono dei veleni e sono capaci di trasmettersi direttamente o indirettamente ad altri individui della medesima specie o di specie diversa.

Le malattie infettive e parassitarie sono, senza alcun dubbio, le più importanti a studiarsi, sia per la loro frequenza, sia per la loro gravità e sia anche perchè i progressi della scienza moderna ci pongono in grado di poterle efficacemente prevenire.

Le *malattie infettive* sono provocate da esseri organizzati, che appartengono al regno vegetale — *protofiti* — o animale — *protozoi.* — Le *malattie parassitarie* sono dovute ad animali di classi più elevate o *metazoi* (*vermi*, *artropodi*).

Questa distinzione in malattie infettive e parassitarie non è sempre giustificata perchè esistono malattie (trichinosi, filariosi), dovute a parassiti di tipo zoologico elevato, le quali hanno caratteri analoghi a quelli che presentano comunemente le malattie infettive; ma in generale l'organismo reagisce in modo diverso di fronte ai microorganismi patogeni e ai parassiti animali più elevati.

La scienza che si occupa dei *microrganismi patogeni* si chiama con termine generale *microbiologia patologica.* Di essa un ramo esteso ed importantissimo è la *bacteriologia*, che considera i microrganismi vegetali o *bacteri*.

Ma oltre che dei bacteri e dei protozoi, noi dovremo occuparci anche di un'altra classe di esseri, dotati di potere patogeno, esseri molto poco conosciuti, o piuttosto conosciuti solo per alcune loro qualità alquanto indeterminate, e per i quali non sappiamo se ammettere una natura animale o vegetale. Questi esseri sono tanto piccoli da sfuggire ad ogni indagine microscopica (e perciò si dicono anche *ultramicroscopici*) mentre hanno la caratteristica di passare attraverso i pori dei filtri comuni di caolino o di porcellana. Perciò sono detti anche, con espressione molto generica, *virus filtrabili.*

Infine è da notare che esiste tutto un gruppo di malattie, sicuramente infettive, per le quali non abbiamo ancora alcuna cognizione eziologica. Esse non possono essere trascurate in una trattazione sulle malattie infettive in genere, ma saranno considerate a parte, come *malattie infettive ad eziologia ignota.*

Cosicchè questa Parte III viene divisa in cinque sezioni:

I. Sezione che tratta dei microrganismi vegetali patogeni.
II. Sezione che tratta dei protozoi patogeni.
III. Sezione che tratta dei virus filtrabili.
IV. Sezione che tratta delle malattie infettive ad eziologia ignota.
V. Sezione che tratta delle malattie parassitarie da metazoi.

Dopo ciò crediamo opportuno di cominciare la nostra esposizione con un breve riassunto sulla *storia dell'eziologia delle malattie infettive.*

Gli antichi, acuti e fini osservatori, che seguivano attentamente l'improvviso comparire delle epidemie e il loro modo di diffondersi, che studiavano il quadro morboso individuale, e rilevavano la conseguente immunità per coloro che superavano la malattia, avevano più volte avanzato l'ipotesi del *contagium animatum.*

Il primo che desse a cotesto pensiero forma di dottrina fu Athanasius Kirchner (1671) nel suo *Scrutinium physico-medicum contagiosae luis, quae dicitur pestis.* Dopo di lui vediamo vari tentativi d'interpretare col contagio vivo un gran numero di malattie esantematiche e d'altra natura, quali ad esempio la sifilide (Andry, 1701), e la malaria (Lancisi, 1718).

In seguito, quando le fermentazioni destarono un grande interesse e vennero studiate nelle loro varie manifestazioni, si stabilì una fallace analogia tra queste e certe malattie, che quindi si chiamarono *zimotiche,* e che corrispondono a quelle, che noi oggi chiamiamo *malattie infettive.*

Benchè si scoprissero sovente esseri microscopici in vari prodotti morbosi o di decomposizione, tuttavia la *dottrina del contagio vivo* vagava nelle incertezze; e perchè poche erano le dimostrazioni di fatto, questa dottrina era combattuta dai vitalisti, e da altre scuole, allora dominanti nella medicina.

Un primo determinato progresso lo segnò il Bassi, quando, nel 1837, scoprì nel baco da seta un fungo, causa della malattia detta *del moscardino* o *del calcinaccio.*

Questa importante scoperta deve certamente aver influito sul Henle, il quale, nel 1840, in un suo trattato ormai ben noto, sostenne, senza dimostrarla e formulandola in modo ontologico, l'origine parassitaria delle malattie da infezione. Alla scoperta del Bassi ne seguirono in breve altre; si trovarono parassiti vegetali in alcune malattie della pelle; il Pollender, nel 1855, dimostrò la presenza di un parassita, a forma di *bastoncino*, nel sangue circolante di *animali carbonchiosi.*

Ma tuttavia la dottrina parassitaria progrediva molto lenta ed incerta, per la mancanza di metodi di ricerca esatti, che permettessero l'isolamento e la coltivazione di microrganismi dal materiale morboso, mentre da questi metodi soltanto si poteva sperare la dimostrazione chiara e sicura, se certi parassiti fossero o no la *causa unica* di certe affezioni.

Hanno, appunto perciò, unicamente un valore storico le ricerche del Davaine (1863), del Rindfleisch (1866), del Hallier (1866) colla sua *fitopatologia*, del v. Recklinghausen (1881); i quali attribuirono origine parassitaria a molti processi morbosi, in specie a quelli piemici. Ma quando, in questo medesimo torno di tempo, il celebre chirurgo inglese Lister, introdusse nella pratica il suo nuovo metodo (*metodo Listeriano*) per curare le ferite, dimostrando, come con l'esclusione dei microrganismi dalla superficie dei tessuti esposti, o anche solo con l'indebolimento di essi, si veniva ad esercitare un notevole e benefico influsso sulla guarigione, incominciarono a divenir comuni le ricerche sull'*eziologia dei morbi infettivi.*

I quadri morbosi che ottenevano gli sperimentatori d'allora sugli animali, non erano fedeli, poichè le inoculazioni venivano fatte con materiale infettante sì, ma che conteneva microrganismi di più specie e di svariati effetti.

Gli studi sperimentali sull'eziologia delle malattie infettive sollevarono già fin dal loro inizio, nel 1870 circa, grandi e vivaci discussioni, e l'idea del contagio vivo veniva acremente combattuta. Sarebbe istruttivo e interessante riprodurre un quadro di questa grande battaglia del pensiero umano, data dai reazionari, avversi al positivismo

naturale, cercarne le cagioni e le origini, determinarne l'estensione ed il carattere.

Questo misticismo scientifico dovè ritrarsi dinanzi alle classiche e geniali scoperte del Pasteur, e alle ricerche pazienti, metodiche e fortunate di Roberto Koch, cui i metodi perfezionati permisero di ricavare, dai vari ambienti, singole specie microbiche, ancora in pieno possesso di tutti i loro caratteri di forma e di vita.

Come è noto, la pratica adottata e suggerita dal Koch, permette la *coltivazione dei microbi*, per un numero grandissimo di generazioni, su terreni di coltura solidi e trasparenti. In questi mezzi organici di nutrizione sorgono dai singoli germi, per moltiplicazione, intere *colonie*, che si osservano in tutte le loro fasi di sviluppo, a occhio nudo e con il microscopio. Il metodo del Koch divenne comune, e rese popolarissimi i microrganismi, e la produttività scientifica su questo indirizzo crebbe in un baleno in tutti i paesi.

A Roberto Koch spetta indubbiamente il merito di aver fatto trionfare il concetto della *specificità* dei germi patogeni e di aver posto la novella dottrina su basi incrollabili.

Però la voga, la novità e altri sentimenti indussero alcuni osservatori, che già avevano compiuto ottimi lavori in altri campi della medicina, a battere unicamente la nuova via; accanto a loro sorsero novizi, privi di senso critico, poco colti in generale e del metodo sperimentale in specie, i quali con ricerche superficiali ed affrettate, ingenerarono tali confusioni da rendere spesso difficile lo sceverare la verità dall'errore.

Frattanto si andarono ancor più perfezionando i metodi di ricerca bacteriologici e microchimici, per opera specialmente dell'Ehrlich, del Weigert, dell'Eberth, e del Gram, e di altri; e gli apparati ottici d'ingrandimento divennero sempre più perfezionati e potenti ed alla portata di tutti. E così, mentre uno studiava i caratteri di forma e di vita dei microbi, altri cercava la composizione chimica dei loro prodotti di ricambio, o tentava scoprire nei parassiti le ancora ignote cagioni di alcune malattie certamente trasmissibili, oppure osservava gli effetti diretti ed indiretti dei microrganismi sulle cellule dei tessuti.

In questa enorme foga di lavorìo, di cui nessuna branca delle scienze biologiche mostrò mai un pari esempio, faceva deficienza la critica, e si dimenticavano le conquiste positive di un passato molto remoto e glorioso.

Con un procedimento ben poco confacente ad un ramo di scienza naturale, si riteneva l'agente parassitario lo stimolo unico, la cagione

sufficiente ed unica della malattia, senza considerare l'elemento di reazione, la sostanza vivente, la cellula dell'organismo.

Adesso però anche dal bacteriologo non si trascurano più i tessuti e gli organismi elementari che li compongono: si riconosce la loro importanza, si riprendono e si allargano le ricerche sulla disposizione e sulla immunità per le malattie. E da questi studi sono già comparsi notevoli risultati pratici per la prevenzione e la cura delle malattie da infezione.

Spetta alla indagine bacteriologica il merito di aver dato solide basi alla *dottrina dell'immunità*, che oggi costituisce una branca separata della biologia, con i suoi cultori e con laboratori specializzati.

La dottrina immunitaria ha dato frutti immensi nel campo della pratica (vaccinazione e sieroterapia), e nello sviluppo della clinica e dell'igiene, pubblica e individuale.

Oltre i maggiori dianzi ricordati, molti altri sono degni di essere annoverati fra i cultori benemeriti della scienza di cui parliamo: Cohn, Brefeld, de Barry, Naegeli, Hansen, Löffler, Hüppe, Buchner, Behring, Roux, Wasserman, Kolle e molti nostri connazionali, che verranno ricordati più tardi, nei vari capitoli di questa parte.

SEZIONE PRIMA.

Infezioni da parassiti vegetali.

A. — Generalità sui parassiti vegetali e sulle loro azioni patogene.

CAPITOLO I.

Sistematica e morfologia dei microrganismi vegetali.

I microrganismi, che noi comprendiamo nello studio della *bacteriologia*, sono in generale considerati come *funghi* o come *alghe* o meglio come *protofiti*, come piante primitive e semplicissime. Si distinguono dalle altre piante microscopiche (*alghe*) perchè sono privi di clorofilla, e perchè raramente costruiscono per sintesi i loro alimenti, mentre più facilmente si nutriscono, provocando scissioni nei terreni, su cui vegetano. Ma tra *bacteri* e *funghi* esistono sensibili differenze morfologiche e funzionali.

I. — Sistematica.

La *classazione dei microrganismi vegetali* non è stata ancora fondata sopra criteri razionali, che permettano di stabilire un vero *sistema naturale* di questi esseri così semplici, e perciò nessuna fra le classazioni proposte può resistere ad una critica rigorosa. Generalmente si segue il metodo di classazione più antico e più pratico, il quale si basa sopra semplici *criteri morfologici*. Si deve nondimeno osservare, che questi criteri non sono da tutti accettati, perchè non tutti ammettono che la forma dei microrganismi vegetali si mantenga costante nei loro vari cicli di sviluppo. Ricorderemo a questo proposito la classica discussione tra il Naegeli e il Cohn. Il primo di questi osservatori ammetteva una grandissima *variabilità morfologica* nei microrganismi vegetali, il secondo invece asseriva, che la forma è anche in questi esseri fissa e caratteristica per ogni specie.

La teoria del Naegeli è adesso intieramente abbandonata, tuttavia non si può disconoscere, che le forme dei singoli microrganismi possono subire modificazioni, come ne subiscono le loro proprietà fisiologiche, quando mutino radicalmente le condizioni di vita; l'adattabilità all'ambiente è sviluppata in modo molto diverso fra le varie specie bacteriche, e di ciò risente anche la loro forma.

Si vede quindi quanto fallace possa essere in certi casi, il criterio morfologico per una classazione di questi organismi. Noi diamo la seguente tabella, che può servire come semplice guida alla sistematica.

Parassiti vegetali: **Tallofiti.** — *A*) Classe *Alghe*; *B*) Classe *Funghi*.

A) Alghe.

Ordine I, Cyanophyceae:

Nostocaceae (con clorofilla). *Bacteriaceae* (prive di clorofilla).

Famiglie

a) Coccaceae. *b*) Bacteriaceae. *c*) Spirillaceae.

Ordine II, Chlorophyceae; III, Pheophyceae; IV, Florideae.

B) Funghi.

Ordine I, *Myxomycetes*.
» II, *Phycomycetes* (mucorine).
» III, *Ascomycetes* (saccaromiceti, blastomiceti).
» IV, *Basidiomycetes*.
» V, *Hyphomycetes* o funghi imperfetti e *Eumycetes* (*tricomiceti, streptotrichee*).

Questa tabella non è completa poichè non considera i sottordini, nè le famiglie, nè i generi: ma in tutte queste classi, ordini e sottordini di microrganismi si hanno parassiti *patogeni* dell'uomo e degli animali; il più numeroso è l'ordine dei bacteri o schizomiceti.

II. — Morfologia.

1. *Bacteriacee.* — I bacteri si chiamano anche *schizomiceti*, e questo appellativo è più proprio e più comprensivo, perocchè si riferisce al modo di moltiplicazione, che è comune per tutti questi esseri (da σχίζειν dividere e μύκης fungo), mentre la parola bacterio si riferisce alla forma di bastoncino, che solo alcuni posseggono. Tuttavia nell'uso comune è più frequente il termine di bacteri, per distinguere in modo generico tutti i microrganismi di questa categoria.

I bacteri sono i più importanti e i più diffusi tra i parassiti vegetali, poichè hanno proprietà patogenetiche spiccate e producono le malattie piu comuni.

Sono tutti organismi unicellulari, sebbene spesso si riuniscano in gruppi o in filamenti o in ammassi, riuniti da una sostanza vischiosa: tali ammassi diconsi *zooglee.*

Il *volume* dei singoli bacteri è sempre estremamente piccolo e le loro dimensioni lineari si misurano con unità di millesimi di millimetro (μ). Alcuni cocchi, per es., hanno un diametro non superiore a 2 μ, il *megatherium* ha una lunghezza di 10-11 μ e una larghezza di 2,5; il *bacillo* dell'*edema maligno*, che è pure fra i più grandi, misura 9 μ; lo *spirillum undula* è lungo 20 μ e largo 1,7-1,8 μ; il *bacillo* di Pfeiffer è fra i più piccoli, 0,5 μ con uno spessore di 0,2 μ.

La *struttura intima della cellula bacterica* non è ancora ben conosciuta. Ma vi si può distinguere talora uno strato esterno (*ectoplasma*) cioè una sostanza più resistente, che si può considerare come una membrana molto sottile, incolora, che, in qualche rara specie (bacillo del fieno, bacteri dell'aceto), dà la reazione della *cellulosa* e una sostanza protoplasmatica (*endoplasma*) con cromatina. Quest'ultima sostanza si mette in evidenza col metodo Romanowski. L'esistenza della membrana cellulare si mette in evidenza in molti bacteri mediante la *plasmolisi;* vale a dire il distacco della membrana e il suo raggrinzamento per azione di soluzioni ipertoniche. L'ectoplasma può rigonfiarsi e gelatinificarsi e allora assume la forma e la disposizione di una *capsula* (vedi *bacteri capsulati*). Le capsule si vedono a preferenza nei bacteri viventi nell'organismo.

Nell'interno delle cellule bacteriche, si scorgono elementi granulari,

granuli cromatici, che hanno tutti i caratteri dei corpi proteici, in special modo delle nucleine. Sulla natura di questi granuli si sono avanzate parecchie ipotesi, ma nessuna di esse resiste alla critica. Altri granuli sono quelli metacromatici polari (Babes, Ernst), che si osservano particolarmente nel bacillo della difterite.

Usando metodi molto delicati di colorazione, si è anche potuto vedere, che certe parti del corpo bacterico hanno affinità speciali per vari colori (metodo Romanowski) e si è riusciti ad avere doppie colorazioni della cellula bacterica: per es., i granuli di cromatina rossi e l'entoplasma bleu.

È stata fatta anche la questione se i bacteri abbiano, o no, un *nucleo*. Secondo alcuni, non ne hanno: secondo altri invece tutta la cellula bacterica deve essere considerata come un nucleo e il citoplasma sarebbe ridotto a strati sottilissimi, quasi invisibili.

Togliamo dal recente Trattato, *Malattie infettive dell'uomo e degli animali* pubblicato per cura di A. Lustig, il seguente specchietto *sulla costituzione intima del corpo bacterico :*

Cellula bacterica
- *Ectoplasma*, la cui differenziazione dà luogo a formazione di *ciglia* e *capsula ;*
  di cui lo strato più interno, limitante, dà luogo alla membrana.
- *Massa fondamentale* o *corpo interno :*
  - risultante di
    - *entoplasma*,
    - *cromatina* (*rete cromoidale*, *nucleo* o *suoi equivalenti*),
  - contenente *spore*, *corpi metacromatici*, *inclusioni diverse*, quali prodotti metabolici, degenerativi, ecc.

Alcuni bacteri sono *mobili* ed è stato riconosciuto, mediante speciali metodi di colorazione (Loeffler, De Rossi), che i bacteri si muovono per mezzo di organi che si chiamano *ciglia* o *flagelli* (fig. 4) e rappresentano uno speciale differenziamento dell'ectoplasma.

Questi hanno una definita disposizione; qualche volta, specialmente nei bacilli lunghi, sono disposti in mazzetto alle estremità del bacillo; qualche altra volta avviene, specialmente nei bacilli più corti, che il mazzetto di ciglia o di flagelli si trovi soltanto ad una estremità. Altre volte esiste un solo lungo flagello, situato ad una estremità del bacillo, oppure tutto quanto il bacillo è ricoperto di ciglia che si muovono continuamente e che permettono la traslazione del bacillo stesso.

Secondo la presenza e disposizione delle ciglia i bacteri si classificano (Messea) nel modo seguente:

a) *atrichi:* immobili, senza ciglia;

b) *peritrichi:* mobili, con ciglia intorno al corpo;

c) *monotrichi:* un solo ciglio polare;

d) *amfitrichi:* un ciglio ad ogni polo;

e) *lofotrichi:* un ciuffo di ciglia ad un polo.

Molte specie bacteriche a forma bacillare sono mobili. I cocchi, invece sono quasi sempre immobili. ovvero sono solo animati da quelle



Fig. 4. — Bacteri di varia forma e di vario volume, provvisti di una o di innumerevoli sottilissime *ciglia*. In *a* e *b* le ciglia risiedono in uno o in tutti e due i poli del bacterio: in *c* le ciglia circondano il corpo del microrganismo. Ingr. oltre 1000 d.

vibrazioni molecolari, che si distinguono col nome di browniane. Solo il *micrococcus agilis* ha una attività motrice propria e da questo ha appunto ricevuto il suo nome. Gli spirilli si muovono per uno o più ciglia terminali, conservando sempre rigida la loro forma e curvatura.

Forme involutive dei bacteri. — Quando le condizioni interne o esteriori non sono favorevoli ai bacteri, essi vanno incontro alla morte; perdono la loro forma solita. e assumono i più vari aspetti. Perduta la loro forma normale, non la riacquistano più nemmeno se le condizioni dell'ambiente migliorano. Nelle vecchie culture si trovano *forme d'involuzione.* Come tali vengono interpretati alcuni organismi articolati, che si riscontrano nelle vecchie culture dei bacilli della difterite, della tubercolosi, della morva.

Alcuni microrganismi, in particolar modo il vibrione del colera, assumono trasformazioni caratteristiche (*decomposizione granulare*) nei terreni culturali esauriti, oppure se vengono a contatto con sieri

immunizzanti specifici o se vengono portati nel corpo di animali, che furono in precedenza immunizzati. Questa trasformazione, che rappresenta una forma di morte dei suddetti bacteri, viene chiamata *plasmoptysi* (A. Fischer).

La *forma dei bacteri* si lascia ricondurre a tre tipi morfologici fondamentali che, come si è detto, servono anche di base per la classazione dei bacteri.

Ma questo criterio morfologico è talora mal sicuro e fallace, perchè spesso si verificano modificazioni di forma, che derivano dalle condizioni di vita esteriori. E in questo caso, quando si tratta di forme già in origine poco tipiche, sorge il dubbio in qual gruppo morfologico si debba porre un dato microrganismo. Inoltre, nella moltiplicazione loro, non sempre le nuove forme si staccano dalle adulte, e così nascono unioni, che in apparenza mutano il quadro morfologico. Un esempio l'abbiamo a questo proposito in certi cocchi, che moltiplicandosi, spesso si dispongono a *filamenti*, simulando così bastoncini continui o segmentati. Anche la formazione delle spore, di cui tratteremo nel prossimo capitolo, può contribuire a modificare la forma dei bacteri. La presenza di una grossa spora nel mezzo di un bacterio può dare a questo la forma di un fuso: se la spora è ad una sola estremità si hanno le forme a chiodo, se a ciascuna estremità si trova una spora si hanno le forme a manubrio (b. del tetano).

In ogni modo, come si è visto a pag. 162, divideremo i bacteri (figg. 5 e 6) in:

a) *cocchi:* forme sferiche (*sferobacteri*);

b) *bacilli:* forme a bastoncino (*bacterium, bacillus, desmobacteri*);

c) *spirilli:* forme a spirale (*spirillum, vibrio, spirobacteri*).

Per ogni forma bacterica esiste un tipo morfologico fondamentale: un cocco si riproduce sempre come cocco, un bacillo lo stesso e così di seguito. E se anche vi sono delle variazioni di forma durante il periodo della riproduzione o per ragioni di ambiente, appena le condizioni d'ambiente tornano favorevoli, subito il bacterio riprende la sua forma normale. La forma fondamentale di *moltiplicazione* in tutta la classe dei bacteri è la *divisione diretta*, che si presenta uniforme e costante per ogni specie bacterica.

a) I *cocchi* (fig. 5) sono microrganismi assai piccoli; le loro dimensioni non superano 1-3 μ. In generale sono rotondi od ovali, ma qualche volta sono formati a lancetta o a fagiuolo.

In alcuni casi è difficile riconoscere se si tratti di *cocchi* o di *bacilli*, perchè i due diametri delle cellule sono presso a poco uguali. In tali casi si parla di *cocco-bacilli*, come, ad es., per il micrococco prodigioso e per il bacillo della peste.

A seconda del loro modo d'aggruppamento, che sussegue la loro moltiplicazione, si distinguono: *diplococchi*, che sono riuniti due a due, *streptococchi*, che sono riuniti a catenella o a rosario, *stafilococchi*, che



Fig. 5. — Varie forme di *cocchi* (*a-e*); *a*, riuniti a coppie (*diplococchi*); *b*, ammassi di cocchi (*stafilococchi*); *c*, a gruppi di 4 (*tetrageno*); *d*, a catenelle (*streptococchi*); *e*, cocchi grossi, riuniti a paccchetti (*sarcine*).

sono riuniti a grappolo, *tetrageni*, che sono riuniti a quattro, *sarcine*, le quali sono riunioni di otto, di sedici, di trentadue elementi, regolarmente sovrapposti, in modo che si forma un cubetto di cellule bacteriche.

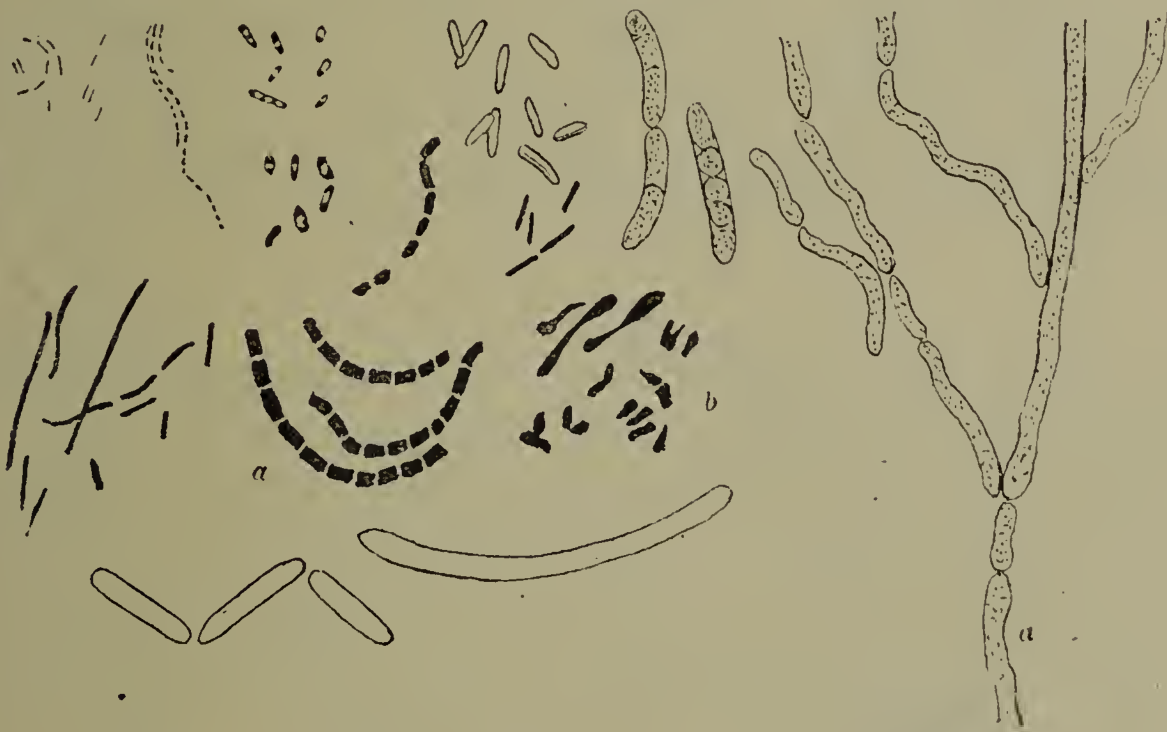


Fig. 6. — Varie forme di *bacilli* di diverse dimensioni e con diversa struttura. In *a* si vedono grossi bacilli con *pseudoramificazioni*. In *b* sono rappresentati bacilli a forma irregolare. Ingr. da 800 ad oltre 1000 d.

b) I *bacilli* (fig. 6) si dividono in due categorie: *bacteri veri* o *forme a bastoncini* e *forme pleomorfe* (*leptothrix*, *cladocthrix*, *beggiotoa*).

I bacilli possono essere più o meno lunghi; 7-10 μ. Il loro spes-

sore va da 0,1 a 1 μ. Hanno le estremità qualche volta rigonfie, qualche altra volta appuntite. Alcuni bacilli sono leggermente ricurvi.

Spesso i bacilli, dopo la divisione, restano uniti in serie e formano così *pseudofilamenti*, che qualche volta possono essere molto lunghi, come nel b. del carbonchio.

Questi filamenti presentano talvolta delle pseudoramificazioni da non confondersi con le vere. Vi sono però bacilli, in cui si osservano vere ramificazioni e formazioni di clave, come si vede nelle streptotrichee e nei funghi inferiori, onde vi è chi pone questi microrganismi (b. della morva, b. difterico e pseudodifterico, b. della tuber-



Fig. 7. — *Bacilli* isolati, fortemente incurvati (*vibrioni e bacilli virgolati*) (*a*); e *spirilli* di diverse dimensioni e differente aspetto (*b*). Ingr. da 800 ad oltre 1000 d.

colosi, b. della lebbra, b. della xerosi, bacilli acidoresistenti) addirittura fuori dal gruppo dei bacteri, fra le streptotrichee.

c) Gli *spirilli* (fig. 7) hanno forma di bastoncini contorti (*vibrioni*). Qualche volta sono isolati, come avviene per gli spirilli del colera in certe condizioni di cultura e allora hanno l'aspetto di una *virgola*. Da una divisione semplice nasce una forma ad S: se le divisioni si ripetono, prima che i singoli individui si stacchino, si hanno forme a spirillo.

Infine è bene qui ricordare che certi microrganismi hanno forme di sottilissimi filamenti ravvolti a spirale come una molla a saltaleone. Questi si chiamano *spirocheti*, ma vanno riuniti alla classe dei protozoi.

2. *Funghi*. — A pag. 162 abbiamo visto come si suddividono i funghi: ora ricordiamo alcuni caratteri di questi microrganismi. Nelle forme a completo sviluppo si distinguono: il *micelio* e le *fruttificazioni* (fig. 8 e 9).

Il micelio, tallo vegetativo, è costituito da una o da più cellule filamentose dette *ife*. Nelle forme più comuni il micelio risulta formato di un intreccio filamentoso, lasso; in alcuni funghi superiori e in certe speciali formazioni (*sclerozii*) i filamenti miceliali vengono a formare un tessuto compatto, un *pseudoparenchima;* in altri invece le ife sono corte, tozze e da queste sorgono piccole protuberanze, a guisa di gemme, le quali riproducono una cellula simile a quella da cui hanno origine (*micelio germogliante*).

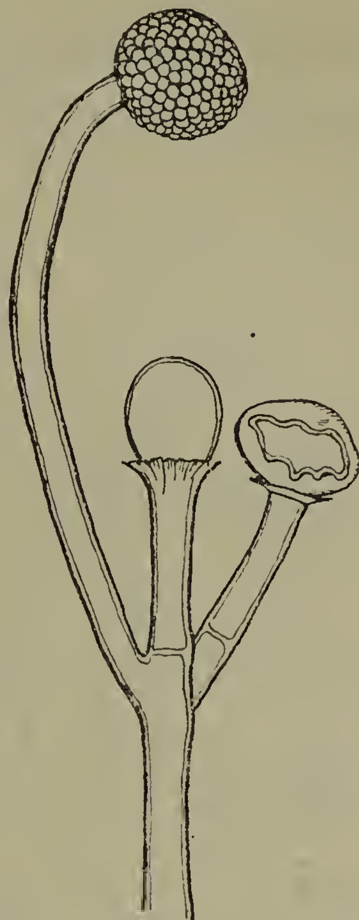


Fig. 8. — *Mucor septatus* (secondo Siebenmann) Si vede il micelio septato; in alto uno sporangio pieno di spore, in basso sporangi svuotati. (Semischematica).

I funghi fruttificano per spore e, la massima parte, per spore agamiche: *conidii*, *endospore*, *clamidospore* (fig. 10): pochi, come i funghi inferiori, per spore sessuate: *zigospore*, *oospore*. In uno stesso fungo (funghi imperfetti) possono trovarsi associati diversi modi di fruttificazione.

I conidii, che rappresentano le fruttificazioni più diffuse, si formano lateralmente e all'estremità di un'ifa fertile: sono uni- o pluricellulari, possono

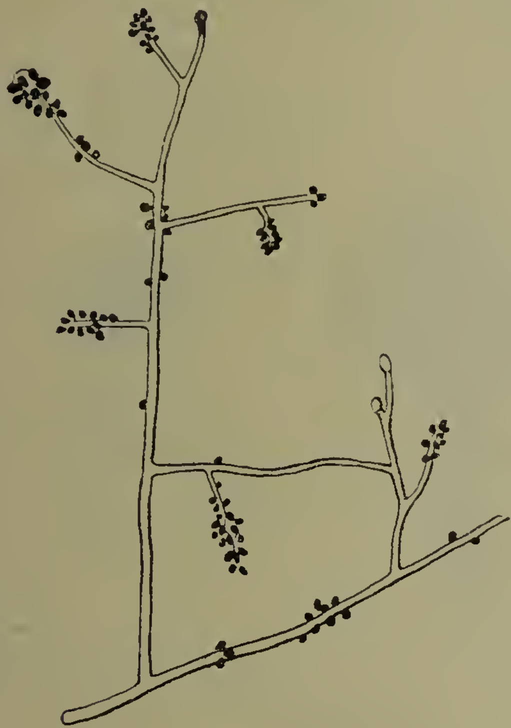


Fig. 9. — *Sporotrichum Beurmanni.* Micelio ramificato con spore. Secondo Cougerot e Matruchot. (Semischematica).



Fig. 10. — *Mughetto:* varietà fluidificante. Formazione di *clamidospore* (Zeiss. Apoc. 8, oc. 4). (Da Kolle Wassermann, 2.ª ediz.).

trovarsi isolati, in catene, a grappolo, essere sessili o portati da

un sottile sostegno (*sterigma*). Conidii sessili, disposti lateralmente ad un'ifa semplice, si hanno nell'ordine dei *microsporon* (fig. 11), a grappolo nei *tricophyton*, (fig. 12) a catenella e portati da sterigmi, che si impiantano sopra il rigonfiamento terminale di un'ifa, si osservano negli *aspergilli* (figure 13, 14). Altra varietà di conidii è rappresentata dalle *basidiospore*, portate da un organo speciale, detto *basidio*.

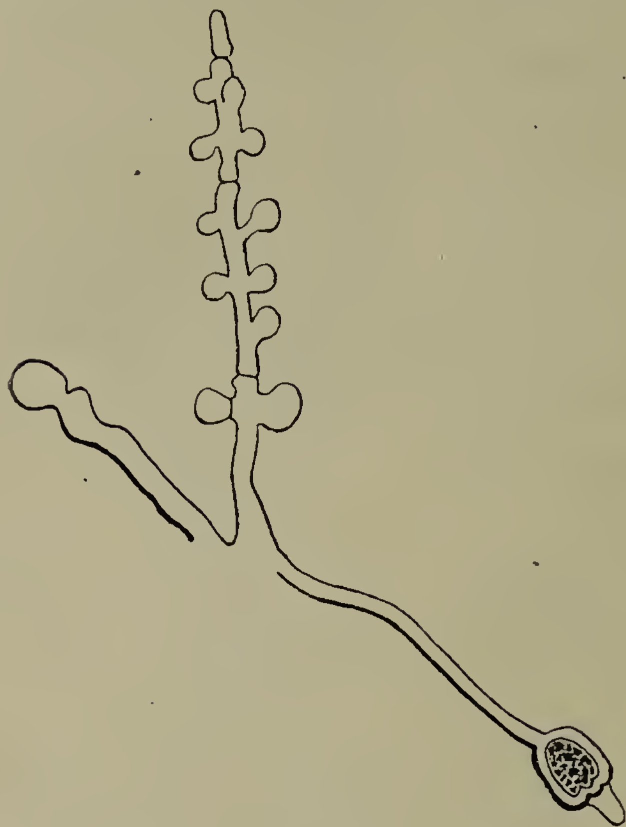


Fig. 11. — Formazione di ectospore in un *Microsporon*. Sotto una clamidospora (Zeiss, immers. $^1/_{12}$; ocul. 2). (Da Kolle-Wassermann, 2.ª ediz.).



Fig. 12. — Formazione di ectospore in un *Trichophyton*. (Zeiss, immers. $^1/_{20}$, oc. 2). Da Kolle-Wassermann, 2,ª ediz.).

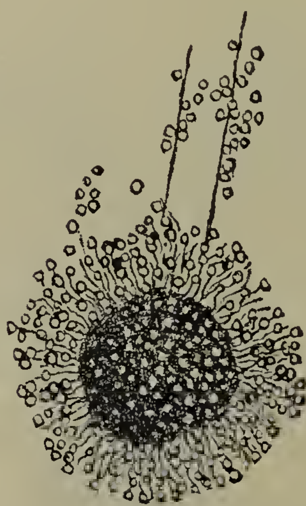


Fig. 13. — Sporangio dell'*Aspergillus niger*. 300 d.



Fig. 14. — Sporangio dell'*Aspergillus fumigatus*. 300 d.

Le *endospore* sono contenute nello *sporangio*, ingrossamento, terminale per lo più, di un filamento miceliale: esse derivano dal protoplasma dello sporangio stesso e si rendono libere per rottura dell'involucro. Si hanno diverse forme di sporangio (fig. 15, 16, 17): rotondo

come nel genere *mucor* (fig. 15 e 16), tubulare (*asco*) negli ascomiceti, in cui le spore hanno disposizione e numero determinato.



Fig. 15. — Sporangio a micelio del *Mucor mucedo* 300 d.



Fig. 16. — *Mucor corymbifer*, dopo lo scoppio della membrana dello sporangio (Lichtheim). Zeiss E. Oc. 5.

Le *clamidospore* sono ammassi protoplasmatici, formati lungo un filamento miceliale a spese di due cellule vicine, le quali si liberano così del loro protoplasma e vanno a morte.

Le *zigospore* e le *oospore* rappresentano le forme sessuali della fruttificazione: si osservano in funghi inferiori (ficomiceti); le prime sono date dalla fusione di due cellule morfologicamente uguali fra loro (*gameti*), le seconde dall'unione della cellula maschile (*anteridio*) colla femminile (*oogonio*).



Fig. 17. — Micelio e sporangio pennelliforme del *Penicillium glaucum*. 300 d.

a) I *mixomiceti* sono funghi superiori con micelio pluricellulare e a riproduzione asessuata per mezzo di spore. Fra essi poche sono le specie patogene per cui hanno per noi minore interesse.

b) I *ficomiceti* si dividono in tre sott'ordini: *citridinee, oomiceti* e *zigomiceti*. A quest'ultimo sott'ordine appartiene la famiglia delle *mucoracee*, nella quale solamente troviamo specie patogene per l'uomo (*mucormicosi*).

Le *mucoracee* hanno tallo unicellulare, nel quale si vedono dei setti soltanto in corrispondenza delle fruttificazioni o in condizioni spe-



Fig. 18. — *Oidiomiceti* in cultura pura: formazione di miceli e forme-gemmanti. (Hyde e Montgommery). (Semischematica).

ciali: alcune specie si riproducono per *zigospore*, ma accanto alla riproduzione sessuale si ha una riproduzione per *endospore*, raccolte nello *sporangio*.

Le mucoree sono muffe comuni, che vivono come saprofiti sopra sostanze organiche. Tra le specie patogene vanno ricordate i generi *mucor*, *lichtheimia*, *rhizomucor*, *rhizopus*.

c) Gli *ascomiceti* si dividono nei sott'ordini *gymnoasceae* e *carpoasceae*. Al primo sott'ordine appartengono la famiglia dei *saccharomycetes* con i generi *endomyces* (*oidium*), *saccaromyces*, *cryptococcus*; questi due ultimi sono detti anche *blastomiceti* (fig. 19); e la famiglia delle *gymnoasceae* con i generi *microsporon, trycophyton, achorion, oospore*; al secondo sott'ordine la famiglia delle *perisporiaceae* coi generi *penicillium*, *aspergillus*.

Gli *endomiceti* (oidii), (Rees) (fig. 18) producono cellule a forma di uovo; sono dotati di proprietà fermentative come le cellule blastomicetiche, sono poche le specie patogene (*endomices albicans*).

I *blastomiceti* (fig. 19) si riproducono per gemmazione e provocano fermentazioni.

La forma della cellula è elittica o ovale; più frequenti sono le forme rotonde (*torule*): più cellule si uniscono a filamenti o rosari. Le singole forme raggiungono talvolta le dimensioni di 40 μ. La membrana è evidente nelle cellule vecchie.

Il protoplasma contiene grassi e lipoidi sotto forma di granuli; vi si vede anche un vero nucleo (Busse, Leblanc, ed altri). Verity distingue nei blastomiceti: capsule, sostanze gelatinose extracapsulari, citoplasma, corpi nucleari, vacuoli, sferule rinfrangenti. Si colorano facilmente con i colori d'anilina. È caratteristico il processo di gemmazione, ma si riproducono anche per spore endogene.

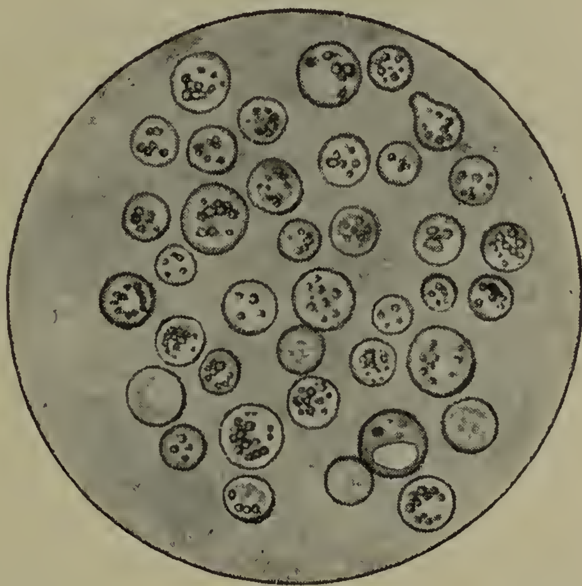


Fig. 19. — Cultura pura di *blastomiceti* in lievito di birra, di 10 giorni. (Da blastomicosi cutanea secondo Buschke).

I generi *microsporon, trycophyton, achorion* e *oospore,* sono la causa delle dermatofizie dell'uomo e degli animali.

Queste *gymnoasceae* si presentano nella vita parassitaria (favo dell'uomo per es.), sotto forma di filamenti miceliali, grossi da 2 a 5 μ divisi da setti, o di filamenti sporulati. In alcuni di questi parassiti è notevole il polimorfismo. Nella parte speciale vedremo meglio i caratteri morfologici di questi vari generi.

Alla famiglia delle *perisporiaceae* appartengono, come si è detto, i generi *penicillium* e *aspergillus* di cui alcuni possono acquistare proprietà patogenetiche e produrre quelle malattie, che si dicono *micosi.*

Brumpt descrive nel seguente modo il genere *aspergillo:* micelio sterile ramificato, producente prima dei conidiofori, più tardi degli sclerozi o dei periteci nei quali si formano degli aschi. Questi sono arrotondati o piriformi e racchiudono 4 o 8 ascospore lenticolari. Conidiofori (teste aspergillari) semplici, terminanti alla loro estremità in una vescichetta rigonfia, la quale porta, direttamente o per intermedio di piccoli rami semplici detti *sterigmi,* delle catenelle di conidii.

Il genere *penicillium* si distingue per la fruttificazione conidiale a pennello, e il ramo conidioforo non si rigonfia all'estremità, ma si divide a verticillo: dai rami secondari sorgono gli sterigmi portanti le catene di spore. Alcune specie fruttificano per aschi (Radaeli).

d) Gli *ifomiceti* in senso più ristretto o funghi imperfetti, si caratterizzano per la riproduzione a spore esterne (conidi) associata a formazione di clamidospore. Sono numerosi i generi che appartengono a quest'ordine: *discomyces*, *madurella*, *trichothecium*, *monilia*, *sporotrichum*, *tricosporum*, *microsporoides*, *pityrosporum*, *hemispora*, *malassezia*, *foxia*.

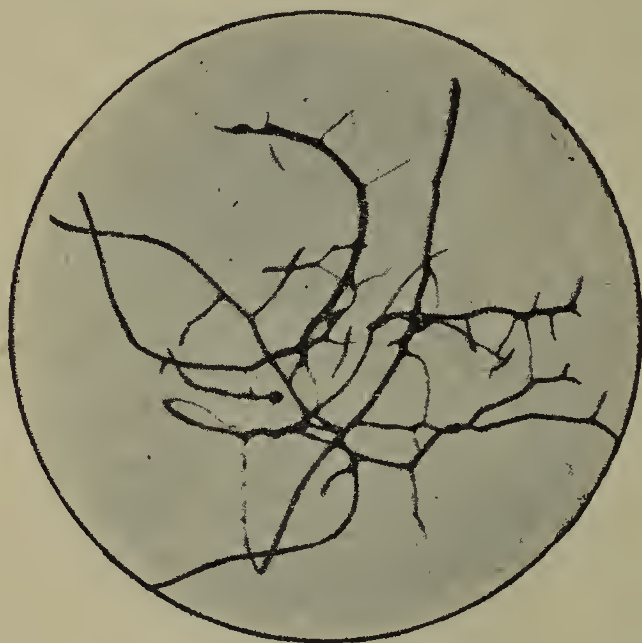


Fig. 20. - *Streptothrix candida*. Cultura recente in brodo. (Da Kolle-Wassermann, 2.ª ediz.).

Fra questi generi sono parecchie le forme patogene (*sporotricosi* dell'uomo e degli animali, *emisporosi* ed altre forme).

e) Le *streptotrichee*, e con esse le *cladotrichee* a le *leptotrichee*, che pure contengono specie patogene o parassitiche dell'uomo e degli animali. Hanno caratteri comuni o somiglianti con gli ifomiceti e con gli schizomiceti, talchè la loro situazione sulla sistematica è incerta e controversa. Il Petruschky, per es., pone le streptotrichee nella famiglia dei *tricomiceti* (ordine degli ifomiceti), mentre considera le cladotrichee e le leptotrichee come schizomiceti.

Da altra parte alcuni bacteriologi riavvicinano alcune specie di bacilli (quali il b. tubercolare, quello della difterite, quello della lebbra, ecc.) alle streptotrichee, per la tendenza che questi microrganismi hanno a dare filamenti con diramazioni.

Le streptotrichee, le clodotrichee e le leptotrichee posseggono un notevole polimorfismo e si presentano, oltre che con la forma di filamenti ramificati che costituiscono miceli e possono portare alle estremità libere vere spore, anche con la forma di corti bacilli o di cocchi.

I caratteri differenziali di queste specie sono i seguenti:

1.° Le *streptotrichee* hanno un micelio formato da un intreccio di fini filamenti con *ramificazioni vere, dicotomiche* e con conidi (spore). Producono pigmenti gialli, bianchi, violacei.

2.° Le *cladotrichee* presentano *ramificazioni false* e frammentazioni dei filamenti, dai quali, nelle culture non più giovani, risultano bastoncini isolati.

3.° Le *leptotrichee* sono *senza ramificazioni*, ma sono costituite da filamenti semplici. da cui, per divisione, risultano cellule simili a grossi bacteri.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

I principali periodici, che si occupano particolarmente di bacteriologia, sono i *Jahresberichte di Baumgarten*, Braunschweig; il *Centralblatt f. Bakteriologie*, Jena; gli *Annales de l'Institut Pasteur*, Parigi; gli *Ergebnisse der allg. Pathologie*, Wiesbaden; *The Journal of Pathology and Bacteriology*, Londra; la *Zeitschrift für Hygiene*; gli *Annali di Igiene sperimentale di Roma*; *Zeitschr. f. Immunitätsforschung*, Jena; *Lo Sperimentale*, Firenze; *Igiene moderna*, Genova. Vedi inoltre KOLLE e WASSERMANN, *Handbuch der Pathog. Mikroorganismen*, 2.ª ediz., Jena 1913; LUSTIG, *Malattie infettive dell'uomo e degli animali*, trattato pratico di parassitologia, ecc., Milano 1913-1914, due volumi.

Sulla *morfologia*, *sistematica* e *struttura* dei microrganismi vegetali, veggansi:

DE BARY, *Vorlesungen über Backterien*, 1887.
BÜTSCHLI, *Ueber den Bau der Bakterien*, 1890.
CORNIL et BABES, *Les Bacteries*, 1890.
FRAENKEL und PFEIFFER, *Atlas der Bakterienkunden*, 1895.
FLÜGGE, *Die Mikroorganismen*, 3.ª edizione, 1896.
HUEPPE, *Die Formen der Bakterien*, 2.ª edizione.
FISCHER A., *Vorlesungen über Bakterien*, 2.ª edizione, 1903.
MIGULA, *System der Bakterien*, 1897. *Specielle Systematik der Bakterien*, 1900.
FISCHER, *Ueber den Bau der Cyanoptyecn und Bakterien*, 1897.
GAMALEIA, *Elemente der allg. Bakteriologie*, 1900.
FRAENKEL, *Mikrophot. Atlas d. pathol. Mykologie, etc.*, Hamburg 1900.
GÜNTHER, *Avviamento alla batteriologia*, Torino 1900.
DUCLAUX, *Traité de Microbiologie*, 1898-1900.
BORDONI-UFFREDUZZI, *Manuale di batteriologia*, Milano.
GEDOELST, *Traité de microbiologie*, 1892.

CAPITOLO II.

Biologia generale dei microrganismi vegetali.

I. — COMPOSIZIONE CHIMICA DEI MICRORGANISMI VEGETALI.

Dalle analisi eseguite su alcune specie bacteriche si può concludere, che i bacteri sono costituiti da una rilevante quantità di acqua, oltre l'80 %; da sostanze proteiche (*plasmine* di Buchner e Hahn), coagulabili col calore, e da altre incoagulabili e simili alle *caseine* vegetali; da nucleoproteidi (Lustig e Galeotti) simili per la loro proprietà ai nucleoproteidi dei tessuti animali (circa il 10 %); da gli-

coproteidi; da diverse quantità di grassi e di lipoidi fosforati, da idrati di carbonio (cellulose, emicellulose, granuli di amido e di glicogene); da sali minerali. Quindi si può dire che il corpo dei bacteri è costituito da sostanze analoghe o identiche a quelle degli organismi più elevati.

Gli *ifomiceti* contengono una quantità variabile, e ancora poco precisata dalle analisi, di sostanze proteiche e di cellulosa, con prevalenza di quest'ultima. Anche le loro *spore* sono ricche di sostanze proteiche e di sostanze estrattive, prive d'azoto (Cramer). La costituzione chimica dei *blastomiceti* è più nota, in seguito alle ricerche del Pasteur e del Wysmann. Le principali analisi sono state fatte sui fermenti della birra, e ne è risultato, che il loro quantitativo d'azoto varia di molto, a seconda del periodo della fermentazione, e che le proteine sono rappresentate da una percentuale superiore alle nucleine (Stutzer). Inoltre i blastomiceti contengono una sostanza simile al glicogene (Errera), e altre di caratteri analoghi alla gomma. L'acqua è in loro nella proporzione di 40 fino all'80 %. La loro cenere è costituita da potassa, da acido fosforico, da calce e da magnesia.

Le ricerche sulla costituzione chimica dei bacteri riescono piuttosto difficili; e le conclusioni sono incerte per le difficoltà che si incontrano nel cercare di separarli dal terreno, in cui crescono. Ed anche quando questo riesce, si vede, che la loro costituzione non è tipica e dipende dalla qualità del terreno in cui si coltivano (Cramer).

I bacteri resistono all'azione dei comuni solventi; le soluzioni alcaline (soda caustica) agiscono sulle cellule bacteriche dopo qualche tempo, se favorite dalla temperatura o dallo scuotimento o dalla presenze contemporanea dell'ipoclorito sodico. All'azione dell'*antiformina* (idrato sodico e ipoclorito) resistono solo i bacilli della tubercolosi e le spore in genere. In generale i bacteri resistono all'azione dei *saponi* e dei *lipoidi* (Neufeld). Resistono anche ai fermenti digestivi ma alla temperatura di 75° i Gram-negativi sono attaccati dalla tripsina (Weinkopf).

Tra le proprietà fisico-chimiche dei bacteri ricordiamo la loro *colorabilità* e particolarmente la loro affinità per i cosidetti colori basici di anilina (sali in cui il gruppo colorante ha l'ufficio di base).

Il *peso specifico* dei bacteri è superiore ad 1, per cui facilmente formano sedimento nei liquidi culturali e nell'acqua, specialmente con la centrifugazione.

Non sappiamo quale sia la *pressione osmotica* entro la cellula bacterica, ma è ben noto che essa resiste alle condizioni osmotiche le

più svariate. Però certe specie bacteriche sottostanno ai processi di *plasmolisi* nelle soluzioni ipotoniche e della *plasmoptisi* nelle soluzioni ipertoniche.

II. — Respirazione.

I bacteri, come tutti gli esseri organizzati, hanno bisogno di *ossigeno*, poichè tutte le manifestazioni della vita, tanto animali, quanto vegetali, provengono da processi di ossidazione.

L'ossigeno è assorbito dall'ambiente in cui i bacteri vivono, passa attraverso la membrana, di cui sono rivestiti, e va ad ossidare le sostanze, che si trovano nelle cellule bacteriche. Ma non tutti i bacteri possono usufruire dell'ossigeno dell'aria atmosferica o che è disciolto nei terreni di cultura o nei liquidi dell'organismo.

I bacteri, per i quali è indispensabile l'ossigeno libero, si chiamano *aerobi*. Per altri invece l'ossigeno libero sembra un veleno ed essi non si sviluppano in un ambiente che contenga questo gas; perciò si dicono *anaerobi obbligati* (b. del tetano, b. del carbonchio sintomatico). Altri finalmente possono vivere in presenza dell'ossigeno libero o possono anche svilupparsi quando manchi, e questi sono detti *anaerobi facoltativi*.

La questione degli anaerobi ha sollevato un grande interesse in biologia, in quanto che sembrò, che questi esseri organizzati non obbedissero alla regola biologica generale della necessità dell'ossigeno, al principio della derivazione di ogni energia biologica da processi ossidativi. Ma adesso si ammette, che anche gli anaerobi non facciano eccezione a questo principio, ma che ricavino l'ossigeno, necessario per il loro metabolismo, dai terreni di cultura, sui quali si sviluppano, provocando in essi processi dissociativi, per cui si libererebbero piccole quantità di ossigeno sufficienti per la vita dei bacteri anaerobi.

Per i bacteri anaerobi obbligati l'ossigeno libero avrebbe un potere ossidante troppo energico, come per gli animali superiori l'ozono.

Le opinioni sull'anaerobiosi dei bacteri si sono dovute molto modificare da che il Tarozzi dimostrò, che basta aggiungere un pezzo di tessuto fresco ad un terreno di cultura, perchè esso, *anche senza esclusione di ossigeno*, divenisse adatto allo sviluppo dei bacteri anaerobi strettamente obbligati. Più tardi si è anche constatato, che bastano anche estratti di tessuto, corpi di altri bacteri morti, sostanze corpuscolari indifferenti (per es. la polvere di caolino), per produrre lo stesso effetto.

È assai difficile dare una spiegazione soddisfacente a questo fatto. Un'ipotesi, che per vero non è senza obbiezioni, è la seguente. Nei soliti terreni di cultura sarebbero contenute delle ossidasi, a cui si dovrebbe la fissazione dell'ossigeno dell'aria sulle cellule bacteriche e la loro morte per una troppo violenta ossidazione. Le sostanze corpuscolari suddette, per un processo fisico-chimico di assorbimento, toglierebbero di mezzo le ossidasi e quindi impedirebbero l'eccessiva ossidazione del protoplasma bacterico.

Sull'*eliminazione di* CO_2 da parte dei microrganismi sono pure state fatte molte ricerche (Lübbert, Hesse) e si è visto che, anche per i bacteri, sussiste un *quoziente respiratorio*, che si può facilmente determinare. L'emissione di CO_2 è tanto maggiore, quanto più rapido è lo sviluppo delle colture, va poi diminuendo gradatamente quando le colonie non si accrescono più. Anche il quoziente respiratorio varia a seconda delle età della cultura, e il consumo di ossigeno è, proporzionalmente al CO_2, molto maggiore nell'epoca di maggiore sviluppo che non più tardi. Anche i bacteri anaerobi producono CO_2, il che è una prova che i loro processi vitali non differiscono essenzialmente da quelli degli altri microrganismi.

III. — Nutrizione e assimilazione.

Dal punto di vita biologico generale, gli esseri organizzati si dividono in due categorie.

In una prima categoria si pongono quelli, in cui i processi di nutrizione sono prevalentemente *sintetici*: cioè, questi esseri organizzati formano le sostanze di cui hanno bisogno, costruendole con elementi assai semplici, e così usufruiscono dell'anidride carbonica, per formare idrati di carbonio, dell'ammoniaca o di nitrati per formare i composti azotati più alti e le proteine. A questa categoria appartengono le piante.

Invece, nell'altra categoria, a cui appartengono gli animali, i processi di nutrizione sono prevalentemente *disintegrativi*; cioè, questi esseri hanno bisogno per la loro nutrizione di sostanze molto complesse, che essi scindono per mezzo di enzimi.

I bacteri occupano uno stadio intermedio fra queste due classi, in quanto che essi da una parte si avvicinano agli animali, perchè la loro nutrizione si effettua per mezzo di processi disintegrativi, dall'altra si avvicinano alle piante, perchè possono anche nutrirsi di sostanze assai semplici e produrre composti elevati per mezzo di sintesi.

Si è visto appunto che molte specie bacteriche vivono e si riproducono abbondantemente in liquidi, che contengano solamente sali inorganici (nitrati, fosfati), piccole quantità di idrati di carbonio (che non sempre sono necessarie) e di composti azotati, come l'urea, l'asparagina, alcuni amino-acidi, ecc.

Fra i microrganismi capaci di processi sintetici, hanno una grandissima importanza quelli, che possono assimilare l'azoto dell'aria ed adoperarlo per la costituzione delle sostanze proteiche.

Cotali bacteri si chiamano *nitrificanti;* vivono in genere nelle radici delle leguminose, e ad essi si deve il potere fertilizzante di questi vegetali così preziosi per l'agricoltura.

Secondo il Winogradsky certi bacteri costruirebbero urea da CO_2, e NH_3 e questa poi servirebbe per la formazione delle albumine protoplasmatiche.

Ma la maggior parte dei bacteri hanno bisogno di idrati di carbonio e di proteine, che essi trasformano per mezzo di fermenti specificatamente elaborati e riducono in sostanze di volume molecolare minore, capaci di passare attraverso la membrana che riveste le cellule bacteriche: sembra infatti che l'introduzione dei materiali nutritizi in queste cellule avvenga per un processo di diffusione.

Quindi, per *coltivare* bene i bacteri, è necessario fornire loro acqua, sali inorganici (cloruro di sodio, fosfati, solfati, ecc.), proteine o loro derivati (peptoni, albumosi) e idrati di carbonio (glicerina, glucosio, amido). Alcuni bacteri possono fare a meno di questi ultimi, per altri sono indispensabili; così la glicerina è una sorgente di carbonio per il b. della tubercolosi.

È anche da notarsi che la maggior parte dei bacteri preferisce un'ambiente alcalino o si sviluppa soltanto se l'ambiente sia alcalino. Poche specie crescono in un ambiente acido.

Tutte queste *condizioni di nutrizione* si ritrovano nell'organismo degli esseri superiori, e si comprende quindi come i bacteri possano vivere di una vita parassitica nel corpo di vari animali.

Anche il siero di sangue, i tessuti animali o vegetali interi o i loro estratti sono sostanze adatte per lo sviluppo dei microrganismi, ma in bacteriologia si usa fare apposite soluzioni di sali, di derivati proteici, di idrati di carbonio, ai quali si dà il nome di *terreni di coltura.* Per la fabbricazione di questi, rimandiamo il lettore ai trattati di tecnica bacteriologica.

Sui processi intimi dell'*assimilazione,* sul modo cioè con cui, nelle cellule bacteriche, le sostanze nutritizie vengano trasformate in protoplasma vivente, sappiamo tanto poco, quanto sappiamo per questi

processi in riguardo agli animali superiori. Secondo il Loew è dalla formaldeide che si formerebbero, colla cooperazione di composti dell'azoto e dello zolfo, tanto gli idrati di carbonio, quanto le proteine; ma le idee del Loew non sono da tutti accettate.

IV. — Prodotti del ricambio dei bacteri.

Le sostanze nutritive, introdotte nelle cellule bacteriche, dopo che hanno servito all'assimilazione o a fornire il materiale energetico destinato a consumarsi, per dissimilazione, durante lo svolgersi delle funzioni vitali dei microrganismi, si riducono in prodotti abbastanza semplici, che si diffondono poi nell'ambiente.

Uno di questi prodotti è CO_2, come abbiamo già visto.

In molti casi viene eliminato anche azoto, come risulta da classiche ricerche di Pasteur e Mayer, e anche H_2, CH_4, NH_3, acidi della serie grassa, aminoacidi, corpi purinici, sostanze aromatiche (indolo), ecc. Tuttavia è assai difficile stabilire quali di queste sostanze si debbano considerare come realmente risultanti dal ricambio dei microrganismi, e quali provengano invece da modificazioni dei terreni di cultura.

I bacteri trasformano e scindono le varie specie di idrati di carbonio, dai quali derivano acidi e CO_2. Anzi su queste proprietà si fondano importanti metodi di riconoscimento di varie specie bacteriche.

Nelle culture bacteriche avvengono anche *processi di riduzione*, come le riduzioni dei nitrati e dell'acqua ossigenata e particolarmente le riduzioni di certe sostanze coloranti, che si trasformano in leucoderivati.

Così alcuni bacteri sono così capaci di scolorare la tintura di laccamuffa (Behring), il bleu di metilene (Spina), l'indacosolfato di sodio (Kitasato e Weyl) il rosso neutro, l'acido rosolico (Sommaruga), ecc.; e di questa proprietà si tiene molto conto per la diagnosi di certi bacteri. Altre volte, per processi analoghi, le sostanze coloranti aggiunte a terreni di cultura, cambiano tono o colore, in seguito allo sviluppo di microrganismi e anche di ciò si tiene conto per scopi diagnostici.

È notevole l'azione riducente dei bacteri sul tellurato e sul seleniato sodico (Klett, Gosio).

I prodotti di ricambio dei microrganismi, accumulati nei terreni di coltura, rendono questi inadatti allo sviluppo di nuove colonie.

È per questo che i bacteri non si accrescono più nelle colture artificiali, dopo qualche tempo dall'innesto: e se, per es., dalla superficie di una coltura in agar, si raschiano le colonie che ci si sono sviluppate, l'agar stesso diviene inadatto per nuove seminagioni.

Sembra anche che i suddetti prodotti di ricambio esercitino un'azione degenerativa o citolitica sui bacteri; e a ciò si dovrebbero i fenomeni di degenerazione cellulare, che si riscontrano nelle vecchie colture.

V. — Sostanze specificamente elaborate dai bacteri.

Tra le attività vitali dei microrganismi la principale è quella di elaborare *sostanze specifiche, caratteristiche per ogni specie bacterica.* La produzione di alcune di queste sostanze ha un significato ben determinato e serve a mantenere la vita dei bacteri e a conservare la specie. Come si è visto infatti, la nutrizione d'alcune forme bacteriche è legata alla produzione d'enzimi, destinati a rendere assimilabili i materiali nutritizi; altri bacteri, parassiti, elaborano, quali elementi di difesa, sostanze tossiche, capaci di annullare i poteri di resistenza degli organismi, su cui i bacteri stessi debbono vivere e svilupparsi.

I processi chimici, che si compiono nell' interno delle cellule bacteriche, durante l'elaborazione di queste sostanze, ci sono ignoti, ma si ritiene per analogia, che tali processi siano somiglianti a quelli, che avvengono nelle cellule delle ghiandole secernenti, quando esse preparano enzimi o altre sostanze specifiche.

A seconda delle sostanze che i bacteri sono capaci di produrre, divideremo questi nelle seguenti categorie:

1. *bacteri cromogeni;*
2. *bacteri zimogeni;*
3. *bacteri saprogeni;*
4. *bacteri patogeni.*

1.° I *bacteri cromogeni* elaborano sostanze colorate o *pigmenti,* che qualche volta restano entro le cellule bacteriche (*bacteri cromofori*), altre volte si accumulano nei rivestimenti mucillaginosi dei bacteri e sono limitati alle colonie (*b. prodigiosus, b. violaceus, sarcina lutea, stafilococcus pyogenes,* ecc.) altre volte si diffondono per il terreno di cultura, che così acquista un colorito uniforme (*b. pyocyaneus, b. fluorescens, cladothrix dichotoma,* ecc.).

Queste sostanze colorate hanno differentissime composizioni chimiche, alcune sono basi, simili alle ptomaine (*piocianina*), altre si avvicinano alle tossoalbumine (pigmento del *b. fluorescens*), altre hanno il tipo di derivati aromatici abbastanza semplici (pigmenti del *b. prodigiosus* e del *b. cyaneo-fuscus*), altri sono veri lipocromi (pigmenti dei micrococchi piogeni).

In generale la produzione di questi pigmenti si verifica solo, quando i bacteri si trovano nelle migliori condizioni di vita. Se le condizioni esterne sono sfavorevoli, specialmente in riguardo alla presenza dell'ossigeno, le colonie bacteriche crescono poco colorate o al tutto incolore, o in qualche caso formano solo i leucoderivati dei pigmenti, che in condizioni normali dovrebbero produrre. Così il *b. prodigiosus*, coltivato alla temperatura della stufa, o su terreni contenenti antisettici, o in ambienti con scarso ossigeno, si sviluppa al tutto incolore (Schottelius, Galeotti).

2. I *bacteri zimogeni o bacteri delle fermentazioni* elaborano *enzimi*, i quali sono capaci di produrre determinate reazioni chimiche sui terreni di coltura. Per certe loro proprietà e per il loro modo d'agire, questi enzimi bacterici non differiscono da quelli, che sono prodotti da speciali cellule degli organismi superiori.

Si discute ancora se gli enzimi siano corpi proteici, o se piuttosto siano sostanze più semplici, assorbite e legate alle molecole proteiche in modo che seguono queste nelle precipitazioni, nè riesce separarli. In ogni modo sembra sicuro che si tratti di colloidi, poichè le proprietà fisico-chimiche dei fermenti, e in ispecie il loro modo di comportarsi di fronte ad altri colloidi, permette di riunirli in questa categoria.

Poichè non è riuscito isolarli in modo sicuro, poco si sa sulle loro *proprietà chimiche*. Sono solubili in acqua o nelle soluzioni saline e sovente in glicerina: insolubili in alcool, in etere e in cloroformio. Alcuni agiscono meglio in ambiente alcalino, altri in ambiente acido, ma un eccesso di acidi o di basi li distrugge o li rende inattivi. Secondo alcuni, certi fermenti sono dializzabili, passano cioè attraverso la carta di pergamena. I sali dei metalli pesanti, anche in soluzioni diluitissime, rendono inattivi gli enzimi, mentre il floruro di sodio, il cloroformio, l'etere, il benzolo e i composti aromatici in genere, sebbene uccidano i microrganismi produttori di fermenti, non alterano le attività dei loro prodotti specifici. Alla temperatura di 70°, nelle soluzioni acquose, tutti gli enzimi sono inattivati, sebbene non si abbiano fatti di coagulazione. Tutti gli enzimi bacterici posseggono la proprietà di scomporre l'acqua ossigenata.

In generale l'azione di queste sostanze consiste in scissioni idrolitiche più o meno profonde, qualche volta però gli enzimi provocano anche reazioni ossidative o riduttive.

Sulle leggi, a cui obbediscono queste reazioni, poco ancora si sa, ma si vuole che non siano differenti, da quelle che regolano le altre reazioni provocate da catalizzatori.

Gli *enzimi prodotti dai bacteri* si possono così classificare:

a) Enzimi che determinano scissioni idrolitiche negli idrati di carbonio e nei loro derivati. — Fra questi i più importanti sono gli enzimi diastatici o *amilasi*, che trasformano gli amidi in zuccheri (destrosio, levulosio, maltosio, ecc.). Molti microrganismi, e si può dire tutti quelli che possono vivere sui vegetali, producono tali enzimi e anche alcune specie patogene, come il b. del carbonchio, gli spirilli del colera e lo spirillo di Finkler e Prior, ecc. (Fermi).

Alcuni blastomiceti provocano, come è noto, la fermentazione alcoolica degli zuccheri, elaborando *zimasi*.

Poi molti altri microrganismi producono *invertasi*, cioè fermenti che scindono i polisaccaridi in *monosi*. Così molti ifomiceti dei generi *penicillium e aspergillus* (Gayon-Bomquelot) moltissimi blastomiceti (Roux, Hansen, Beiyerinck) e alcuni bacteri, fra cui anche il b. del carbonchio (Gayon), il vibrione del colera e quello di Metchnikoff (Sclavo), ecc.

Altri microrganismi sono capaci di scindere i glucosidi e Bomquelet trovò *emulsina* (che scinde l'amigdalina) nell'*aspergillus niger*, Gérard nel *penicillium glaucum*. Fermi e Monterano in tre specie di bacteri. Finalmente vanno ricordate le *citasi*, che idrolizzano il cellulosio, e che pure sono prodotte da molti bacteri.

b) Enzimi che peptonizzano le proteine e i loro derivati — proteasi. — Sono frequentissimi i microrganismi, che producono tali enzimi e così fluidificano i terreni di coltura in cui si sviluppano (gelatina, siero di sangue). L'azione fermentativa ha luogo in ambienti alcalini, e perciò si crede, che, per la loro natura, questi enzimi si avvicinino più al tipo della tripsina e della papaina, che non al tipo pepsinico.

Gli enzimi preoteolitici dei bacteri non dializzano, precipitano dai liquidi culturali insieme ad altri proteidi con l'alcool, col solfato ammoniaco, ecc. Allo stato secco resistono anche alla temperatura di 120°, mentre in soluzione sono inattivati alla temperatura di 70°. Resistono bene all'azione degli alcali, mentre gli acidi, anche diluiti, li inattivano o li distruggono. La produzione di questi fermenti dipende dalle condizioni di vita in cui i microrganismi si trovano: è quasi sempre necessaria la presenza di proteidi nel terreno di cultura (Fermi) e d'ossigeno libero nell'ambiente (Liborius).

c) Enzimi che coagulano il latte — caseasi. — La produzione di questi enzimi per parte dei bacteri fu per la prima volta constatata da Duclaux e da Hueppe. Per mezzo di questi enzimi la caseina vien precipitata, tanto in ambiente alcalino, che in ambiente amfotero o debolmente acido, poi viene peptonizzata tripticamente. La coagula-

zione del latte è un fenomeno culturale, che ha notevole importanza per il riconoscimento di varie specie bacteriche.

d) *Enzimi che scindono i composti dell'orina — urasi —* (Miguel) e specialmente trasformano l'urea in carbonato ammonico e l'acido ippurico in acido benzoico e glicocolla. Questa fermentazione avviene nell'orina lasciata a sè stessa fuori dell'organismo e anche dentro la vescica in casi di cistite. Il microrganismo che principalmente cagiona questo processo è il *micrococcus ureae;* ma Miguel trovò poi altre 60 specie di microrganismi (urococchi, urobacilli) capaci di produrre urasi.

Queste sono le più note specie d'enzimi, che i microrganismi possono produrre, ma ve ne sono anche molti altri meno studiati e conosciuti.

Talvolta più enzimi concorrono alle trasformazioni, che si verificano in complessi terreni di cultura, e certe fermentazioni avvengono per opera di più microrganismi che vivono e si sviluppano in *simbiosi.*

Le fermentazioni hanno una grande importanza nell'economia dell'universo, e l'uomo stesso ne trae profitto per la produzione di certe sostanze a scopo industriale e alimentare. Fra i più importanti processi fermentativi, non ricordati innanzi, noteremo ancora:

la *fermentazione alcoolica degli zuccheri,* che serve appunto per la produzione del vino, della birra, del sidro, ecc. ed è causata da saccaromiceti;

la *fermentazione acida del latte,* cioè la trasformazione del lattosio in acido lattico e alcool, come avviene nella preparazione del *kefir* del Caucaso e del *kumis* ed è prodotta da bacteri e da saccaromiceti, che vivono in simbiosi;

la *fermentazione acido-butirrica* degli amidi, della destrina, dell'inulina, del glucosio, del saccarosio, ecc., prodotta da veri bacteri;

la *trasformazione mucosa del vino e della birra,* prodotta dal *micrococcus viscosus* (Pasteur), dal *b. viscosus* (von Laer) e da altri microorganismi;

la *fermentazione acetica* del vino, cioè la trasformazione dell'alcool etilico in acido acetico, per opera di vari microrganismi (*b. aceti, b. Pasteurinianum, b. Kuetzingianum*) che formano delle zooglee, disposte a modo di una membrana mucillagginosa, a cui si dà il nome di *madre dell'aceto.*

3. I *bacteri saprogeni o bacteri delle putrefazioni* producono anch'essi *enzimi proteolitici,* che decompongono le sostanze proteiche e i loro derivati.

Le *putrefazioni* si distinguono dai semplici processi fermentativi per la varietà e il numero delle specie bacteriche che vi prendono

parte, per la complessità dei processi chimici e perchè gli enzimi attaccano profondamente le molecole proteiche e le scindono fino negli ultimi gruppi di cui queste molecole sono composte.

Fra i microrganismi capaci di produrre putrefazioni vanno ricordati principalmente il *proteus vulgaris*, e il *proteus Zenckeri*, il *b. putrificus coli* (Bienstock), il *b. fluorescens putridus*, il *micrococcus foetidus*, il *vibrio septicus*.

A questi poi si uniscono altri (sarcine, streptotrichee, cromogeni) che non sono dotati di vere capacità putrefattive.

Le putrefazioni si svolgono più intensamente in ambienti umidi, e a temperatura tra 20° e 37°. A 60° si sospende ogni processo putrefattivo.

Si dette grandissima importanza nel fenomeno della *putrefazione* all'*esclusione dell'ossigeno* (Pasteur); però è fuori di dubbio che anche alcuni microrganismi aerobî possono determinare processi putrefattivi.

Nel processo di putrefazione con l'esclusione dell'ossigeno, i prodotti che risultano sono poco ossidati, mentre la putrefazione in presenza dell'ossigeno ha per effetto una forte e rapida ossidazione, e quindi una distruzione delle sostanze.

Queste due forme si presentano non di rado sullo stesso materiale morto: negli strati profondi svolgono la loro azione gli anaerobî, in quelli superficiali gli aerobî.

Nei processi putrefattivi si formano CO_2, CH_4, H_2, N_2, H_2S, acidi della serie grassa (formico, acetico, butirrico, valerianico, palmitico, anilico, ecc.), amino-acidi (leucina, tirosina, glicocolla, acido glutaminico, acido asparaginico), ammoniaca, propilamina, trimetilamina, composti aromatici (indolo, scatolo, acido scatolcarbonico) e finalmente le *ptomaine*.

Le *ptomaine* sono sostanze, che, per le loro proprietà chimiche, si avvicinano assai agli alcaloidi e sono anche esse basi deboli che si combinano con acidi, producendo sali. Dànno le reazioni generali degli alcaloidi. Furono scoperte e così denominate dal Selmi. Molte fra le ptomaine sono assai velenose e, per la loro azione sugli animali, assomigliano alla coniina, all'atropina e alla muscarina; in genere sono convulsivanti, e hanno azione sul sistema nervoso e sui centri circolatori e del respiro.

Le ptomaine più conosciute e più tossiche sono la neurina, la muscarina, la ptomatropina, la midaleina; meno tossiche sono la colina, la neuridina, la putrescina, la ganidina, ecc.

Le ptomaine si formano anche nel tubo intestinale dell'uomo o degli animali superiori, specialmente dopo le ingestioni d'alimenti (carne o pesce) già guasti e in via di putrefazione.

4. I *bacteri patogeni* producono in genere *veleni specifici*, che sono la causa immediata delle alterazioni anatomiche e funzionali proprie delle malattie infettive: ma di questi tratteremo nel prossimo capitolo.

VI. — Manifestazioni fisiche della vita dei microrganismi.

Le manifestazioni fisiche della vita dei microrganismi sono di tre specie e cioè: movimenti - produzione di luce - produzione di calore.

1. *Movimenti attivi* si osservano in molti microrganismi; non se ne vedono mai nelle spore. Si effettuano mediante quei prolungamenti, da noi già rammentati, che ricevettero il nome di *ciglia* (fig. 4). Le facoltà motrici dei microbi stanno in relazione con la qualità del substrato, con la temperatura e la presenza dell'ossigeno che promuove i movimenti degli aerobi e sospende invece quelli degli anerobi. È necessario distinguere i veri movimenti attivi dei bacilli e dei vibrioni dai cosidetti movimenti *browniani*, che presentano i microrganismi più minuti quali i cocchi e i coccobacilli, e che sono identici a quelli che si riscontrano nelle sospensioni di corpicciuoli piccolissimi in liquidi qualsiasi. Si tratta allora di un fenomeno puramente fisico, dovuto ad azioni molecolari.

I movimenti browniani si riconoscono perchè sono moti di saltellio o d'oscillazione senza spostamento dei corpicciuoli, mentre i movimenti attivi dei bacilli sono di traslazione e si vedono i microrganismi trascorrere da un punto all'altro del campo microscopico.

La direzione dei movimenti è determinata da agenti esteriori. Sostanze chimiche di varia natura, e in ispecie l'ossigeno, agiscono sulla locomozione dei microrganismi o esercitando un'attrazione — *chemiotassi positiva* — o una repulsione — *chemiotassi negativa.*

La *luce* ha anch'essa influenze particolari; alcuni microrganismi si raccolgono nei punti più luminosi del campo microscopico, e fuggono quando si fa ombra (Winogradsky, Beyernick, Engelmann).

2. Che i microrganismi possano sviluppare *fenomeni luminosi*, è un fatto conosciuto da gran tempo (Pflüger, Ludwig), ed ebbe una conferma più rigorosa in questi ultimi anni. Questi microrganismi si chiamano *fotobacteri* e vivono sulla carne di animali morti e sulle piante, provocandone la putrefazione.

La luce prodotta è di varia intensità e di diverso colore: i bacteri fosforescenti (*vibrio luminosus, vibrio albensis, b. phosphorescens* ed altri) sono quelli che ne emettono maggior quantità. Molto ossigeno è necessario, perchè avvengano cotesti fenomeni luminosi, che sono del pari legati a innalzamenti della temperatura del substrato. I bacteri morti non dànno fenomeni luminosi.

Tutte le cagioni, che danneggiano la vita dei microbi, producono senz'altro una diminuzione dei fenomeni luminosi. E questo viene a fortificare l'ipotesi, che le produzioni fotiche siano dovute ad una funzione degli organismi stessi, e non ad alcun supposto *fotogene*, che essi eliminerebbero e che luccicherebbe al di fuori della cellula. Recentissime interessanti ricerche di Pierantoni e di Zirpoli hanno dimostrato che certi animali abitatori del fondo dei mari (sovratutto cefalopodi) posseggono organi, che contengono vere colture di bacteri fotogeni, e utilizzano questi come sorgenti luminose, rafforzate da lenti e da riflettori: inoltre possono proiettare questi bacteri all'esterno in modo da rendere luminosa l'acqua circostante.

3. Come in tutti gli altri esseri, anche nei bacteri i processi vitali sono accompagnati da produzione di *calore*. Però si tratta sempre di quantità piccolissime, che sono nascoste dalle forti tonalità di calore, inerenti alle reazioni disintegrative dei substrati, ove i bacteri si sviluppano. Queste tonalità di calore sono alle volte molto considerevoli e fanno aumentare assai la temperatura delle masse in fermentazione. Ricerche calorimetriche che ci indichino, in modo sicuro, i fenomeni termochimici della vita dei microrganismi mancano ancora, nonostante l'interesse che uno studio di questo genere potrebbe avere, anche da un punto di vista biologico generale.

VII. — La riproduzione dei bacteri.

Le cellule bacteriche si riproducono in due modi: *per scissione diretta o per spore.*

La *scissione diretta* avviene così: in un dato momento della vita di una cellula bacterica, compare uno strozzamento, che aumenta sempre più, fino a provocare una separazione del corpo della cellula madre in due cellule figlie, che qualche volta si distaccano, qualche volta rimangono unite fra loro. A seconda della direzione dei piani, in cui avvengono le divisioni, si hanno le varie forme di aggruppamento. Nei *bacilli*, il piano di divisione è sempre perpendicolare all'asse longitudinale. Tra i cocchi si hanno i *diplococchi*, quando vi è un solo piano di divisione. Se i piani di divisione si ripetono sempre paralleli fra loro, mentre le cellule figlie rimangono congiunte, si hanno le catenelle di *streptococchi.* Se invece i piani di divisione hanno varia direzione, allora si formano gruppi, come negli *stafilococchi.* Se si stabiliscono due piani di divisione perpendicolari fra loro, si producono allora i *tetrageni.*

Le *spore* sono elementi specifici di riproduzione di alcuni bacteri. Sono assai resistenti agli agenti esterni e assicurano quindi la conservazione della specie bacterica, anche in condizioni dell'ambiente sfavorevoli ai microrganismi. Però tutti i microrganismi che si moltiplicano per spore si riproducono anche per scissioni dirette. Le spore si formano soltanto, quando i bacteri possono disporre di una sufficiente quantità d'acqua e di ossigeno (fatta eccezione per gli anaerobi) e si trovano ad una conveniente temperatura. Sembra che si producano specialmente, quando scarseggi il materiale nutritizio. In

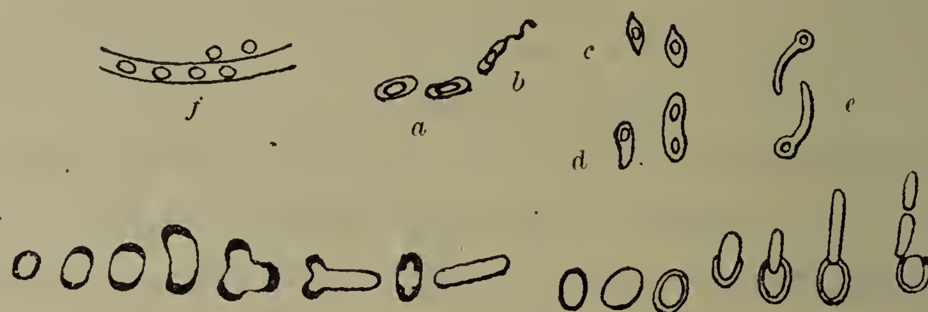


Fig. 21. — Alcune forme di *spore*. In *a–e* si vedono nell'interno del corpo bacterico una o due *endospore* di varia forma e di vario volume, ed in diversa posizione; *f*, più spore in un filamento; *g* e *h*, le varie forme di germogliazione di endospore. Disegni schematici.

genere non si trovano nell'organismo malato, ma compaiono nei prodotti patologici di questo e nel cadavere.

Si usa dividere le spore in *endospore* e *artrospore*.

Le *endospore* (fig. 21) scoperte nel 1852 da Perty, si formano per una trasformazione del protoplasma cellulare entro la cellula bacterica, e si sviluppano da granuli speciali, dotati di particolari proprietà ottiche e microchimiche, che si chiamano *punti di sporificazione*. Sono fortemente rifrangenti e munite di membrana, impermeabile all'acqua e alle sostanze disciolte; hanno forma ovale o rotonda, e varia grandezza; talora si trovano più spore in un bacterio. Esse sono proprie di alcune specie di bacilli. Quando il processo della sporulazione è completo, si rendono libere dal residuo protoplasmatico dei bacilli stessi. Le endospore vennero osservate nei bacilli del carbonchio, del tetano, dell'edema maligno, del carbonchio sintomatico, nel b. sottile, nel b. *megatherium*, nei bacteri termofili e in altri ancora.

Le endospore si colorano difficilmente, tuttavia con metodi speciali si riesce a tingere le spore con un colore e il bacillo che le contiene con un altro.

Si chiamano *artrospore* (Hueppe, de Barry) alcune forme durature dei bacteri, che si presentano di solito quali cellule più grosse, più

resistenti delle altre della medesima specie. Le cellule bacteriche si ispessiscono, la loro membrana, il loro protoplasma perde acqua e, da cellule vegetative, si trasformano in spore.

Le spore, come i semi delle piante, riportate in condizioni adatte, germogliano, e dànno luogo a nuove forme vegetative.

La *germogliazione delle spore* si può studiare particolarmente nelle varie sue fasi, nel bacillo del carbonchio colla osservazione microscopica diretta.

Le spore germogliano soltanto se la temperatura ambiente e sopratutto se il terreno nutritivo lo permettono. Nella prima fase la spora si gonfia e perde la sua refrangenza. La membrana scoppia in un punto, e ne esce un po' di protoplasma a forma di bastoncino, che poi si allunga, e ad esso rimane attaccato per qualche tempo il residuo della membrana della spora. Il nuovo germoglio è dapprima immobile, poi si formano, in alcune specie, le ciglia. Questi avvenimenti si svolgono in poche ore.

Della resistenza delle spore ai comuni mezzi fisici e chimici di disinfezione va tenuto molto conto in patologia, poichè certe specie bacteriche gravemente patogene (carbonchio, tetano, edema maligno) producono spore. Non si deve credere quindi di aver efficacemente e intieramente sterilizzato liquidi, materiali di medicatura, materiali di sutura, con la semplice ebollizione o con le solite soluzioni di antisettici. Per uccidere le spore ci vuole l'azione del vapore riscaldato a 120° durante almeno 20 minuti (*autoclave*) o il calore secco a 160°, durante due ore, o liquidi antisettici molto attivi e capaci di attraversare la membrana delle spore, così densa e compatta.

VIII. — Simbiosi e antagonismo.

Molte specie microbiche hanno la *facoltà di vegetare le une accanto alle altre senza disturbarsi*, anzi con favore reciproco nello sviluppo. Spesso nel vivere insieme, determinano fenomeni complessi, i quali sono cosi la risultante dell'azione contemporanea di differenti bacteri. Di ciò abbiamo anche parlato a proposito delle fermentazioni. Questo fenomeno si chiama: *simbiosi*. È tipico l'esempio del b. di Pfeiffer, che non vive di solito su terreni privi di emoglobina, ma ne può fare senza se vegeta accanto allo stafilococco: in questo caso adunque lo stafilococco fornisce per così dire al b. di Pfeiffer quelle sostanze, che altrimenti ricaverebbe dall'emoglobina.

Un altro esempio ci è dato dal b. fusiforme del Vincent, di cui lo sviluppo è favorito da certi spirilli; e molti altri casi di questo ge-

nere si possono riscontrare nelle così dette infezioni miste o *associazioni bacteriche* (v. il capitolo seguente), nelle quali la convivenza di due specie bacteriche aumenta il loro sviluppo e rafforza l'azione patogena. Così avviene, per es. per lo streptococco e il b. difterico, per il vibrione settico e il b. prodigioso, per il b. del carbonchio sintomatico e il b. prodigioso (Roger). Sembra anche che la tossina, prodotta da un microrganismo patogeno, favorisca lo sviluppo dell'altro e ne aumenti la virulenza. Così agisce la tossina del b. coli sullo streptococco (Widal e Besançon) e sul b. del tifo (Sanarelli).

Altre simbiosi hanno grande importanza per le fermentazioni (vedi pag. 184) e per le putrefazioni, poichè alcune specie decompongono meglio le molecole più complesse, altre invece elaborano unicamente i prodotti intermedi e li riducono in sostanze ancora più semplici.

In riguardo alla simbiosi non possiamo trascurare un nuovo concetto, che si va formando, della *simbiosi tra bacteri e cellule di animali superiori*. Si tratterebbe cioè di bacteri, che vivono in queste cellule, e in esse produrrebbero reazioni chimiche, utili alle cellule stesse e all'intiero organismo, mentre da una parte i bacteri toglierebbero il loro nutrimento dal tessuto su cui si sono impiantati. Tra i vari fatti, su cui si appoggia questo concetto, ricordiamo i seguenti: alcuni afidi, produttori di succhi zuccherini, posseggono organi costituiti da cellule piene di blastomiceti, che in esse vivono, svolgendo la loro attività fermentatrice degli idrati di carbonio — negli insetti xilofagi vi sono corpi adiposi tutti pieni di bacteri, capaci di decomporre il legno di cui gli insetti si nutrono (Portier) — nei cefalopodi vi è un organo (ghiandola nidamentale accessoria) contenente bacteri fotogeni (v. pag. 187); alcuni di questi bacteri vivono proprio entro le cellule della ghiandola (Pierantoni). Ci siamo diffusi su questo argomento perchè da esso possono scaturire nuove idee nel campo della patologia.

Opposto alla simbiosi è l'*antagonismo*, il quale consiste nel fatto, che certe specie microbiche non possono vivere insieme. Se si tenta allora di costringerle a svilupparsi sullo stesso terreno di cultura, alcune specie vanno distrutte e resta padrona del campo una specie sola o quelle specie che possono vivere in simbiosi.

L'Emmerich fornì i primi esempi di antagonismo fra gli streptococchi e il b. del carbonchio e poi Charrin e Guignard, Zagari, ed altri dimostrarono che il b. piocianeo ha una azione sfavorevole pure sul b. del carbonchio.

Assai importante anche dal punto di vista pratico, è l'antagonismo che esiste fra i saccaromiceti e il b. lattico da una parte e certi

bacteri delle infezioni intestinali, quali il b. del tifo e i vibrioni del colera (Signorelli), e di questo antagonismo si è cercato trarre partito per moderare o annullare lo sviluppo di tali microrganismi patogeni negli ammalati e nei portatori. In questi casi si tratta probabilmente di una semplice azione chimica, perchè tanto il vibrione colerico, quanto il b. tifico non si sviluppano in ambienti acidi, e i saccaromiceti e il b. lattico producono acidi. In altri casi la questione è più oscura, per quanto si creda che si tratti sempre di sostanze segregate da una specie microbica, che sono dannose per l'altra specie. È per questa ragione che un terreno di cultura, su cui si sia sviluppato un microrganismo, anche se poi liberato da questo, non è più adatto allo sviluppo di un altro. In natura ha luogo un antagonismo tra i bacteri, che sono causa del primo periodo della putrefazione, e i microrganismi nitrificanti.

IX. — Condizioni fisiche per la vita dei microrganismi.

Sebbene i microrganismi vegetali abbiano una grande facoltà d adattamento all'ambiente, le singole razze non presentano una vera variabilità e in eguali condizioni di ambiente serbano caratteri costanti.

La *temperatura* ha una importanza essenziale per la vita dei microrganismi, i quali vivono e si riproducono solo entro limiti di temperatura abbastanza ristretti.

Per *temperatura ottima* alla vita di un microrganismo si intende quella che, più di ogni altra, si confà a tutte le sue manifestazioni di vita. La temperatura *ottima* non è eguale per le diverse specie; vi ha, inoltre, per ciascuna specie, un *massimo* ed un *minimo,* al di là dei quali la vita è ridotta allo stato latente o al tutto si spegne.

Citiamo alcuni esempi: certi ifomiceti hanno la loro temperatura ottima fra 10-12° come l'*aspergillus glaucus*: altri, come l'*aspergillus fumigatus,* fra 30-40°.

Esistono bacteri, che si sviluppano unicamente fra 18-20°; altri fra 30° e 40° soltanto, con una temperatura ottima di 39°; altri crescono anche a 0°; e infine i cosidetti *bacteri termofili* vegetano fra 50 e 70°. Di questi ultimi si scoprirono ormai 30 specie e vivono più specialmente nei paesi tropicali, ma non sono patogeni (Globig, Rabinowitsch). Nelle acque termali si scoprirono pure parecchie specie che vivono a 60°.

Non pochi sono i microrganismi che a temperatura bassissima, fino a — 20°, conservano, per settimane e per mesi, benchè tenui e illanguidite, le loro proprietà vitali, che riprendono attive appena si trovino ad una temperatura più adatta.

I bacteri patogeni per l'uomo hanno la loro temperatura ottima attorno alla temperatura ordinaria del corpo, e così si può dire per quelli che sono patogeni per gli animali: per esempio, per i bacilli della tubercolosi aviaria si ha una zona optimale, che varia dai 37° ai 43°, perchè gli uccelli hanno una temperatura ordinaria attorno ai 42°, mentre il b. della tubercolosi dei mammiferi ha un ottimo di temperatura di circa 30°, e sopra 41° difficilmente si sviluppa nei terreni di cultura.

La *luce* è in generale dannosa per i microrganismi, i quali si sviluppano meglio in ambienti completamente oscuri o poco illuminati Tra i vari raggi luminosi, i violetti hanno un'azione più deleteria, mentre i raggi giallo-rossi sono meno dannosi. Alcune specie tuttavia, i così detti bacteri purpurei, amano la luce, la quale è necessaria al loro sviluppo.

L'*umidità* è un fattore importantissimo per la vita dei microrganismi. La maggior parte di essi non crescono se non in ambienti ricchi di vapor d'acqua e il *disseccamento* fa perdere ai bacteri la loro virulenza e anche la capacità di svilupparsi. Le *spore* però resistono benissimo al disseccamento e si possono conservare per molti anni nell'atmosfera perfettamente asciutta.

X. — Cause di morte dei microrganismi vegetali.

Allorchè i bacteri debbono vivere in condizioni poco vantaggiose vanno incontro a processi degenerativi, subiscono quelle modificazioni di forma a cui abbiamo accennato a pag. 166, si indeboliscono in tutte le loro proprietà vitali, perdono la facoltà d'elaborare enzimi o sostanze tossiche, per cui la loro virulenza, cioè il potere patogenetico, diminuisce o scompare. Anche la funzione riproduttiva degrada e si arresta; le colonie non crescono più e, a poco a poco, muoiono e si distruggono.

Una delle più comuni *cause di morte* dei microbi è la concorrenza che si fanno reciprocamente, sui loro terreni di cultura, vivi o morti. Nei terreni artificiali di cultura i bacteri si esauriscono, quando viene a mancare l'alimento o muoiono, per un auto-avvelenamento, dovuto ai loro prodotti tossici.

La durata della vita di ogni *singolo individuo* varia molto secondo e condizioni di cultura, ma in genere è assai breve e termina o con la scissione o con la morte della cellula. Si crede, per es., che il vibrione del colera in un adatto terreno (brodo peptonizzato e zuccherato) a 37° viva da 20 a 40 minuti; il b. del tifo pure circa 30 mi-

nuti. Altre specie hanno una vita molto più lunga, così il bacillo della tubercolosi. In genere si può dire che le colonie a rapido sviluppo sono costituite da cellule che hanno breve vita individuale, mentre colonie a sviluppo più lento sono formate da individui più duraturi.

Ma argomenti più importanti per il medico e per l'igienista sono quelli che riguardano le *cause esterne di morte* dei microrganismi, cioè i mezzi che possiamo porre in opera per distruggere questi esseri, talvolta così nocivi. L'*antisepsi*, la *disinfezione*, la *sterilizzazione* hanno ora un valore grandissimo per la prevenzione delle malattie infettive. Il medico deve conoscere l'efficacia precisa dei mezzi antisettici, di cui vuole usare, a fine di regolarne l'intensità, in modo che l'uccisione dei microrganismi sia sicura e completa, mentre spesso si richiede, che le sostanze, su cui essi si trovano, non vengano alterate e distrutte.

Per questo bisogna tener conto delle resistenze, che le varie specie bacteriche mostrano di fronte ai differenti mezzi antisettici, e sopratutto si deve ricordare che, in genere, ciò che basta ad uccidere le forme vegetative dei bacteri, non vale a distruggere le loro spore.

I *mezzi antisettici* si possono dividere in *fisici* e *chimici*.

Mezzi fisici sono:

1.° il *calore*. Ad una temperatura di 60° muoiono molte specie bacteriche e a 100° quasi tutte le forme vegetative. Per distruggere le spore è necessario però almeno una temperatura di 120°. Il calore secco è meno efficace del calore umido. Nell'aria liquida a — 200° si mantengono in vita per qualche minuto alcune specie di cocchi e di bacilli;

2.° la *luce* diretta ed intensa pure vale ad uccidere alcuni microrganismi meno resistenti (Buchner, Kruse, Dieudonnè). I raggi ultravioletti, prodotti da una lampada a mercurio di quarzo, uccidono in pochi secondi molte specie bacteriche;

3.° i *raggi di Roentgen* secondo alcuni non hanno influenza sui bacteri (Berton, Mink) secondo altri invece li alterano profondamente (Rieder). Più sicura è l'azione antibacterica del *radio* e dei suoi derivati, tanto dei raggi α, quanto dei raggi γ (Strebel, Danysz, Werner). Anche l'emanazione del radio influisce, impedendo lo sviluppo dei bacteri (Danysz e Curie);

4.° il *disseccamento* può uccidere alcuni microrganismi in poche ore. Koch afferma che i vibrioni del colera, lasciati asciugare su d'un vetrino, muoiono entro tre ore. Altre specie invece non sono affatto danneggiate dal disseccamento;

5.° lo *scuotimento meccanico* dei liquidi, ove si sviluppano bacteri, è in genere sfavorevole alla vita di questi, e in qualche caso si è riusciti a sterilizzare completamente i liquidi inquinati, mediante lo sbattimento di essi per vari giorni consecutivi (Meltzer);

6.° l'*elettricità*, tanto sotto la forma di scariche elettriche, quanto sotto forma di forti correnti, ha un influsso sfavorevole e letale sui microrganismi; sia per la sua diretta azione sui protoplasmi bacterici, sia perchè queste azioni elettriche determinano lo sviluppo di ozono o producono per elettrolisi gas, dotati di proprietà antisettiche.

Mezzi chimici, o disinfettanti, sono:

1.° gli alogeni, le sostanze ossidanti come i bromati, i clorati, i permanganati, l'ozono, l'acqua ossigenata;

2.° gli acidi e le basi forti a concentrazioni elevate;

3.° molte sostanze organiche della serie grassa, come l'alcool, l'acetone, l'etere, il cloroformio, l'acido acetico, ecc., queste sostanze agiscono però solo se pure o ad alta concentrazione;

4.° i derivati del benzolo (l'acido fenico, il creosolo, l'anilina, i fenoli superiori, la pirocatechina, la resorcina, l'acido benzoico e i suoi omologhi, l'acido salicilico) e le sostanze della serie piridinica e chinolinica. Tutti questi composti chimici sono dotati di alto potere antisettico;

5.° i sali dei metalli pesanti e principalmente i sali di rame, di argento, di piombo, di oro e di mercurio. Questi agiscono a seconda delle loro concentrazioni e del grado della loro dissociazione elettrolitica (Vedi, a questo proposito, anche il capitolo sui *veleni*).

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

Anche per la biologia dei bacteri si consultino i trattati citati nel precedente capitolo.

Sull'anerobiosi, vedi:

Hüne, *Centralbl. f. Bakt. Orig.*, vol. 48, pag. 135.
Grixoni, *Riforma Medica*, 1895, p. 209.
Righi, *Riforma Medica*, 1894, p. 205.
Tarozzi, *Centr. f. Bakt.*, vol 38, f. 5, 1905.
Aperlo, *Riv. d'Ig. e Sanità Pubblica*, 1908.
Bandini, *Atti della R. Acc. Med. di Torino*, A. 69, Vol. 12, f. 6-7.
Fasiani, *Lo Sperimentale*, 1918-1919.

Sui prodotti di ricambio e sulle sostanze specificamente elaborate dai bacteri, vedi:

Brefeld, *Botanische Untersuchungen über Hefepilze*, 1883.
Hansen, *Untersuchungen aus der Praxis der Gährungsindustrie*, dal 1894 in poi.
Klöcher, *Die Gährungsorganisme, etc.*, Stuttgart 1900.

Guilliermond, *Recherches cytològiques sur le levures*, Paris 1902.

Oppenheimer, *Die Fermente*, Leipzig 1903 (dove è raccolta *molta bibliografia; vi sono citate 1694 pubblicazioni*).

Brieger, *Untersuchungen über Ptomainen*, 1885-86.

Jörgensen, *Mikroorganismen der Gährung*, 1890.

Gauthier, *La chémie de la cellule vivante*, 1888. — *Les toxines microbiennes et animales*, Paris 1896.

Galeotti, *Lo Sperimentale*, 1893, f. 3.

Vaugham, *Ptomains, leucomains and bacterial proteids*, London 1891.

Gamaleia, *Les poisons bacteriens*, Paris 1892.

Woodhead, *Bacteria and their products*, 1891.

Kraus u. Levaditi, *Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung*, Fischer, Jena 1907-1909.

Sulle *oltre manifestazioni di vita* dei microrganismi vegetali; oltre le pubblicazioni citate, si vegga:

Gamaleia, *Elemente der allg. Bakteriologie*, 1900.

Levy e Bruns, *Bakteriologischer Leitfaden*, 1900.

Lehmann und Neumann, *Atlante e compendio di bacteriologia*, Milano 1910.

Pierantoni, *Scientia*, Vol. XXIII, Anno XII, 1908, n. LXX-2.

Portier, *C. R. de l'Accad. des Sc.*, CLXV, p. 267, 1917.

Bieny e Portier, *C. R. de la Soc. de Biol.*, LXXXI, p. 480, 1918. *Journ. de Phys. et de Path. Gén.*, XVII, p. 1003. *C. R. de l'Acad. des Sc.*, CLXVI, 1908, p. 963.

Sui mezzi di uccisione dei bacteri, vedi:

Strebel, *Fortschr. auf d. Geb. der Röntgenstr.*, 1900, IV, 125.

Berton, *Semaine méd.*, 1896, 283.

Minck, *Münch. med. Wochenschr.*, 1898, p. 1478.

Rieder, *Münch. med. Wochenschr.*, 1894, n. 5.

Danysz e Curie, *C. R. de l'Ac. des Sc.*, 1903, CXXXVI, p. 461.

Galeotti, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, Vol. XXX, n. 2.

Ottolenghi, *Atti d. R. Acc. dei Fisiocritici di Siena*, serie IV, vol. XIV, 1902. Id. 1908, n. 8. Id. 1909, n. 9. *Igiene moderna*, Anno IV, n. 5, 6, 7.

CAPITOLO III.

I bacteri patogeni e le loro azioni sugli organismi.

I. — Considerazioni generali.

Tutti i microrganismi, capaci di moltiplicarsi nei tessuti vivent degli uomini e degli animali e di determinarvi fatti morbosi, vengono distinti col nome di *patogeni* (agenti specifici di determinate malattie infettive), mentre gli altri si chiamano *saprofiti*. La distinzione fra

patogeni e saprofiti non può essere molto precisa, poichè sono ben pochi i microrganismi, che, in determinate condizioni, non possano provocare nell'uomo e negli animali fatti morbosi per lo meno locali, e riuscire quindi *patogenetici:* mentre vi sono microbi, riconosciuti agenti tipici di malattie specifiche, i quali, in dati casi, non riescono, sia per le loro modificate condizioni di vita, sia per la resistenza che ad essi oppongono le cellule viventi dei tessuti, a produrre fatti morbosi. Tanto i bacteri patogeni quanto i saprofiti, quando vivono nel corpo dell'uomo o degli animali, producendovi o no fatti morbosi, si chiamano *parassiti.*

Si dicono *parassiti facoltativi* i microbi che possono vivere anche nell'ambiente esterno, come saprofiti e moltiplicarvisi: *parassiti obbligati* per contro quelli che, nell'ambiente esterno, vivono difficilmente e se mai in vita latente e non vi si moltiplicano, per es. il gonococco, il bacillo della tubercolosi, ecc.

La *capacità* di un microbo di *produrre un processo morboso* non dipende da una sola causa, ma da fattori complessi, molteplici e vari, che sono rappresentati, oltre che dalla proprietà del microrganismo, una volta penetrato nell'organismo animale, di moltiplicarvisi e diffondervisi, dal grado di *resistenza congenita* o *acquisita*, che i tessuti dell'organismo invaso spiegano contro questi agenti morbosi, come vedremo meglio nei prossimi capitoli.

L'organismo possiede nelle sue cellule e nei suoi succhi, *poteri di difesa* che si oppongono alla moltiplicazione dei germi in esso penetrati. Perchè la moltiplicazione dei batteri possa verificarsi, è necessario che vengano vinti tali poteri naturali di difesa, di cui i diversi individui sono dotati in grado sommamente variabile.

Sul meccanismo di azione dei microrganismi patogeni nel produrre i fenomeni morbosi si è molto discusso, nel periodo di sviluppo della bacteriologia: ora le opinioni dei patologi sono divenute universalmente concordi. Si credeva dapprima, che si stabilisse una concorrenza vitale tra i microrganismi e le cellule dei tessuti, su cui questi si sviluppavano, quasi che i primi togliessero i materiali nutritizi, destinati agli elementi istologici degli organi invasi. Poi si è pensato ad una azione meccanica dei bacteri, come se questi, per il loro accumularsi negli organi, comprimessero le cellule e ne impedissero la funzionalità. Ora si riconosce, che queste azioni meccaniche sono piccolissime e trascurabili; che soltanto in certi casi i microrganismi possono meccanicamente essere causa di malattia, quando cioè si sviluppino nel sangue, in gruppi molto grossi, in modo da occludere i piccoli vasi e produrre quelle che si chiamano *embolie da bacteri.*

Nel momento attuale delle nostre conoscenze non vi ha più dubbio, che i bacteri hanno un potere patogenetico, inquantochè da loro si originano *sostanze eminentemente tossiche* (veleni bacterici), le quali alterano la struttura o la funzionalità degli elementi dei tessuti. Quindi, in ultima analisi, le infezioni si riducono sempre a *intossicazioni*, nelle quali però i veleni si riproducono incessantemente nell'organismo malato, di pari passo all'accrescimento dei bacteri invasori. Ma, poichè non sempre si trova una correlazione fra la moltiplicazione dei bacteri nell'organismo e la loro azione intossicante, si è fatta la distinzione fra *malattie tossiche* (*tossicosi*) e *malattie essenzialmente infettive o infezioni propriamente dette*. Le prime sarebbero provocate da bacteri che si moltiplicano scarsamente in un punto circoscritto dell'organismo malato, mentre in questo i fenomeni tossici sono generali e gravi, causa la diffusione nel corpo dei veleni solubili, che vengono elaborati da questi *bacteri tossici*. Le malattie appartenenti alla seconda categoria sarebbero quelle provocate da bacteri, che si moltiplicano abbondantemente e muoiono in un tessuto o in tutto l'organismo, sprigionando così prodotti bacterici, pure velenosi, i cui effetti si manifestano in relazione al numero e alla virulenza dei germi infettanti.

Questa distinzione è alquanto artificiosa, perchè in tutti e due i casi i fenomeni morbosi sono dovuti all'elemento tossico. Anzi con le sostanze tossiche, ricavate dai bacteri, si possono riprodurre quasi tutti i fenomeni morbosi, che si osservano nelle infezioni naturali.

In conclusione possiamo dire, che una malattia infettiva è sempre la risultante della proprietà che i bacteri hanno di produrre veleni, della possibilità del loro sviluppo e della loro diffusione nell'organismo e di più della disposizione di questo e del modo con cui risponde alla invasione microbica.

II. — Prodotti tossici specifici dei bacteri patogeni.

I prodotti velenosi specifici dei bacteri sono sostanze capaci di esercitare complesse azioni deleterie sui protoplasmi viventi e si chiamano *tossine*.

Queste azioni deleterie si producono, quando le tossine si sono già fissate sulle molecole protoplasmatiche, ed il modo con cui avvengono tali fissazioni dipende da rapporti di struttura fisico-chimica tra i protoplasmi che si intossicano e le molecole dei veleni.

Le intossicazioni d'origine bacterica sono più o meno specifiche, e

quindi per riguardo al loro intimo meccanismo, rimandiamo il lettore a quanto abbiamo esposto nel capitolo sui veleni.

Le tossine bacteriche appartengono, salvo alcune opinioni in contrario che ora esporremo, al gruppo delle *proteine tossiche*. La loro caratteristica principale è al tutto biologica; esse cioè provocano negli animali, a cui ripetutamente vengano iniettate, la formazione di *antitossine;* gli altri veleni specifici non fanno ciò. In altre parole si può dire, che si definiscono come tossine quei veleni specifici che sono capaci di funzionare da *antigeni* (v. il capitolo sui sieri specifici).

I prodotti tossici bacterici si dividono in due grandi categorie: 1.° *esotossine* o *tossine extracellulari* — 2.° *endotossine* o *costituenti bacterici tossici.*

1. *Esotossine* — Queste sono così chiamate perchè si trovano nei liquidi culturali, fuori delle cellule bacteriche e si considerano quali prodotti di ricambio dei bacteri patogeni. Vengono in generale considerate come proteine e per questo hanno ricevuto anche il nome di *tossoalbumine*, ma dobbiamo dire che non se ne conosce la composizione chimica.

Gli argomenti per cui a queste sostanze si ascrive una *natura proteica* sono questi :

— le tossine si denaturano (cioè perdono le loro attività specifiche) quando vengano riscaldate vicino al punto di coagulazione delle sostenze proteiche;

— precipitano con tutti i reattivi che si usano per la precipitazione delle sostanze proteiche;

— si modificano o si distruggono sotto l'azione di fermenti proteolitici del tipo tripsinico (Nencki, Sieber, Schoumow-Simanowski);

— non dializzano affatto o dializzano solo difficilmente.

Tuttavia alcuni osservatori sono d'opinione, che le tossine bacteriche non siano sostanze proteiche, ma sostanze che si uniscono così intimamente a queste ultime, che è assai difficile separarle da esse, e il Brieger afferma di essere riuscito ad ottenere una tossina difterica molto attiva, che non presentava più alcuna delle reazioni delle proteine.

Ciò che comunemente s'intende per *tossina bacterica*, senz'altro, è il filtrato di una cultura in brodo. Questo nome è però improprio, in quanto che, nel filtrato di una cultura di brodo, oltre le tossine, vi sono molte altre sostanze.

La separazione delle tossine pure da questi filtrati non riesce mai bene e si ottengono sempre prodotti poco attivi.

Molti ricercatori tuttavia hanno cercato di isolare le tossine bacteriche dai liquidi colturali che le contengono: Brieger e Fränkel ottennero, dai filtrati di colture difteriche, per mezzo di ripetute precipitazioni con l'alcool, una sostanza tossica con i caratteri d'una albumose. Questo processo fu modificato da Wassermann e Proskauer, i quali usarono anche il solfato di ammonio per una ulteriore precipitazione e purificazione del preparato. Brieger e Boer tentarono anche di precipitare le tossine con cloruro di zinco, ma non ottennero risultati soddisfacenti. Recentemente Walbrum ha cercato di separare le tossine dalle altre sostanze proteiche e dalle sostanze coloranti, filtrando i liquidi culturali attraverso il carbone di ossa.

Anche per la preparazione della tossina tetanica furono da Brieger e Cohn esperimentate le precipitazioni con il solfato di ammonio, e Vaillard e Vincent affermano, che si può separare la tossina dai liquidi culturali, provocando in questi precipitazioni di fosfato di calcio o di alluminio; allora il veleno vien trascinato con le particelle precipitate, dalle quali si può poi nuovamente separare.

L'azione delle tossine extracellulari si esercita solo su alcuni tessuti d'un organismo, e, a seconda del luogo d'azione, si distinguono le tossine in: *neurotossine, leucotossine, emotossine, nefrotossine*, ecc.

Le esotossine, che meglio sono state studiate, sono le seguenti:

1.° La *tossina difterica*, che si ricava dalle colture del bacillo della difterite. Questa uccide i piccoli animali da laboratorio in 4 o 5 giorni, dopo aver provocato in essi un complesso di sintomi caratteristici. L'animale appare abbattuto e dimagrato, la sua temperatura sale considerevolmente, compaiono fenomeni di paresi e si produce un edema emorragico nel punto di iniezione. All'autopsia si trova essudato nelle cavità, arrossimento ed emorragie nei visceri, tumefazione (con emorragie) delle capsule surrenali, alterazioni degenerative del fegato, dei reni e del cuore.

2.° La *tossina tetanica*. Nei filtrati delle colture di tetano si trovano differenti veleni; uno è la *tetanolisina*, che ha azione emolitica, un altro è la *tetanotossina* o *tetanospamina*, che agisce sul sistema nervoso e provoca convulsioni toniche e contratture caratteristiche. La tetanotossina è specificamente fissata dal sistema nervoso (Wassermann e Takaki, Landsteiner e Eisler). I vari animali son differentemente sensibili all'azione di questa tossina. Secondo Knorr si può stabilire la seguente scala di sensibilità: se si pone = 1 la quantità di tossina che basta per uccidere un gr. di cavallo, la dose letale per un gr. di cavia è = 2, per un gr. di capra = 4, per un gr. di topo = 13, per un gr. di coniglio = 2000, per un gr. di pollo = 200,000.

3.° La *tossina del carbonchio sintomatico,* che produce edema, emorragia, aumento dei riflessi, paralisi cardiaca (Grassberger e Schattenfroh).

4.° La *leucocidina* che è una tossina solubile, prodotta dagli *stafilococchi piogeni,* la quale ha azione principalmente sui leucociti, di cui arresta i movimenti ameboidi, e disorganizza e distrugge il protoplasma e il nucleo (Ven der Velde, Bail, Neisser e Wechsberg).

5.ª La *tubercolina* che si trova nei semplici filtrati delle culture in brodo del b. tubercolare.

6.° La *malleina,* ricavata dalle culture di morva, e che si usa a scopo diagnostico.

7.° La *piocianina* e la *piocianeolisina* che dallo Charrin e dai suoi allievi furono ricavate dal b. piocianeo. La piocianeolisina ha un'azione emolitica assai spiccata.

Se le tossine sono, come è assai probabile, sostanze colloidi, si comprende come, disciolte nell'acqua si trovino, egualmente a tutti gli altri sistemi colloidali, in uno stato di metastabilità, cioè vadano a poco a poco denaturandosi, sia per processi di ossidazione, sia perchè variano lentamente i rapporti delle particelle colloidali con gli elettroliti, e cangiano le cariche elettriche di queste particelle, sia forse anche perchè subiscono un processo di scissione idrolitica. Queste reazioni procedono con grande lentezza e si compiono in periodi, che possono essere calcolati a mesi e ad anni: possono essere affrettate per azione del calore e della luce. Per es. Ehrlich ha osservato, che una tossina difterica, che 22 giorni dopo la sua preparazione uccideva una cavia alla dose di 0,003 cc., dopo 9 mesi era così indebolita che ce ne volevano 0,009 cc. per uccidere una cavia eguale.

L'Ehrlich si è molto occupato di questi fenomeni e ha studiato anche come si comportano le *tossine* indebolite di fronte alle *antitossine:* egli ha visto che una tossina, sebbene indebolita, ha bisogno per essere neutralizzata pur sempre delle stesse quantità di antitossina e ha concluso quindi che, con l'invecchiare, la tossina subisce alterazioni e ha chiamato *tossoidi* le tossine così modificate.

Inoltre ha anche trovato che, insieme alle tossine, nei filtrati culturali del bacillo difterico si trovano altre sostanze, che egli ha chiamato *tossoni* e che si dovrebbero considerare come un prodotto precoce della elaborazione specifica del bacillo. Questi tossoni possederebbero un potere tossico meno attivo di quello delle vere tossine, produrrebbero una intossicazione più lenta, tardiva e caratterizzata da fenomeni paralitici e avrebbero una minore affinità verso le antitossine, in modo che una tossina vera, sarebbe capace di scacciare il tossone delle sue combinazioni con l'antitossina.

Oltre i tossoidi e i tossoni l'Ehrlich ha descritto altri ipotetici derivati delle tossine e cioè: prototossine, deuterotossine, tritossine, tossoidi α, prototossoidi β, tritossoidi β, ecc. I resultati sperimentali di questo autore hanno fornito un materiale di fatti importanti, che però debbono essere interpretati in modo diverso, in conformità delle opinioni che ora prevalgono sul tipo delle reazioni, per le quali si ha la fissazione delle tossine sull'antitossina o sui protoplasmi cellulari. Così, ciò che l'Ehrlich chiama tossoide, si deve considerare come una tossina denaturata, di cui però l'affinità per le antitossine non si è alterata.

Le trasformazioni che una tossina subisce con l'invecchiare, debbono essere considerate come un fenomeno continuo, come modificazioni che avvengono per gradi insensibili, nelle proprietà di assorbimento e di tossicità, e non come un fenomeno discreto di scissioni e separazioni, per cui risultino tipi diversi di sostanze, che si possano individualizzare separatamente.

Volendo riassumere le principali proprietà delle tossine, diremo che le *tossine* manifestano sempre un'azione tossica energica, che compare dopo un certo periodo di incubazione, e può variare da alcune ore a qualche giorno; sono labili di fronte agli influssi chimici e fisici e sono particolarmente termolabili; non resistono all'azione della luce, delle sostanze fosforescenti e alle correnti elettriche. Inoltre gli acidi, le basi e l'ossigeno libero e le sostanze ossidanti riescono dannose alle tossine, che ne sono distrutte o rese atossiche. Tranne qualche eccezione (ricina, abrina) le tossine non resistono ai fermenti del tubo digerente.

2. — *Costituenti tossici dei bacteri o endotossine.* — Nel corpo dei bacteri si trovano sostanze aspecifiche, certe *bacterioproteine*, e sostanze specifiche tossiche, dotate di potere antigeno. Vi sono bacteri che non producono esotossine, la cui azione tossica va riferita senz'altro ai veleni contenuti nella cellula bacterica.

Fu prima di tutti il Buchner che estrasse dal corpo dei bacteri queste sostanze tossiche, che in principio furono impropriamente chiamate *tossoproteine* o *nucleoalbumine* bacteriche, e poi Lustig e Galeotti ne determinarono la vera natura chimica e riconobbero che esse sono veri *nucleoproteidi,* al tutto simili a quelli che costituiscono, in gran parte, le cellule degli animali superiori.

Per cui secondo Lustig e Galeotti le endotossine sarebbero rappresantate dai nucleoproteidi dei corpi bacterici.

I *nucleoproteidi bacterici* hanno i seguenti caratteri chimici:

1.° precipitano o si denaturano sopra 60°;

2.° si sciolgono in soluzioni alcaline, specialmente in soluzione di carbonato di soda;

3.° precipitano per leggera acidificazione;

4.° dànno le reazioni dei corpi proteici;

5.° trattati con acidi forti (acido solforico a caldo) dànno luogo a corpi purinici;

6.° per digestione con pepsina e acido cloridrico si scindono in nucleine e in peptoni.

Le *proprietà fisiologiche* generali di queste sostanze sono principalmente le seguenti: se vengono iniettate in forti quantità producono la coagulazione intravascolare del sangue; agiscono come fermenti proteolitici, quando siano portate a contatto con le cellule dei tessuti degli animali superiori: quindi hanno un'azione necrotizzante simile p. es. a quella del succo pancreatico. I nucleoproteidi che si ricavano da certi bacteri producono intossicazioni di certi elementi nervosi, delle fibrocellule del cuore e dei vasi (Galeotti e Polverini), degli epiteli renali o epatici, ecc. Sono dotati in genere di proprietà chemiotattiche positive verso i leucociti, e perciò determinano sempre enormi accumuli di questi nei luoghi, ove i nucleoproteidi vengono a trovarsi.

I nucleoproteidi bacterici si trovano già allo stato di soluzione nelle vecchie culture, e allora provengono da processi di autolisi delle cellule microbiche. L'autolisi si può intensificare, tenendo le masse di bacteri, che si ricavano da cellule in agar, nell'acqua distillata o in una debole soluzione di carbonato sodico (Levy e Proskauer). Si possono anche usare mezzi chimici per liberare i nucleoproteidi dalle cellule bacteriche, e prima di tutti Koch, a tale scopo, usò la glicerina e, dalla macerazione dei bacilli tubercolari in soluzioni di questa sostanza, ottenne una tubercolina: similmente usarono la glicerina Klemperer per i pneumococchi e Gabrietschewski per gli streptococchi. Aronson si servì della etilendiamina in soluzione al 0,1 % e Mayer e Bergell dell'acido cloridrico. Meglio di tutti riesce la potassa caustica in soluzioni al 0,5 % o all'1 % (Lustig e Galeotti).

Furono adoperati con successo anche mezzi fisici, e Koch pensò di macinare in un mortaio di agata i bacilli tubercolari disseccati, a fine di ricavarne i costituenti proteici. Buchner e Hahn macinano le cellule bacteriche con sabbia sottilissima, sottopongono poi la pasta in tal modo ottenuta, a pressioni di 400-500 atmosfere, e ricavano così un liquido ricco di proteidi bacterici e molto attivo. In tal modo poterono preparare una zimasi dal lievito di birra e sostanze tossiche e vaccinanti dai vibrioni del colera, dai bacilli del tifo, dai bacilli tubercolari.

Le *endotossine bacteriche* meglio studiate sono le seguenti:

1.° Le *endotossine coleriche* (Macfadyen), ottenute mediante il congelamento dei vibrioni nell'aria liquida, la loro triturazione e la dissoluzione in soluzione di potassa all'1 °/₀₀. Galeotti e poi altri (Heller, Schmitz, Blell, Rondoni, Menini) estrassero dal vibrione del colera asiatico un nucleoproteide, le cui proprietà biologiche furono esaurientemente studiate (Cicconardi).

2.° Le *endotossine dal bacillo del tifo,* che furono ricavate col metodo di Buchner e Hahn, o col metodo dell'autolisi (Conradi, Shiga) o col metodo di Besredka, che consiste nel macinare i bacilli disseccati insieme a NaCl in sostanza. Queste tossine sono molto attive e, iniettate nelle vene dei conigli, li uccidono in 3 o 4 ore. Producono anche diarrea ed emorragie intestinali e paralisi del treno posteriore. Il Del Conte usò il metodo di Lustig e Galeotti per ottenere il nucleoproteide del bacillo del tifo.

3.° Le *tubercoline di Koch*, ottenute per mezzo della macerazione in glicerina (tubercolina AT) o con la triturazione dei bacilli disseccati (tubercolina TR) o con il trattamento di essi con soluzione di soda (tubercolina TA).

4.° Il *nucleoproteide del bacillo della peste,* preparato da Lustig e Galeotti mediante la macerazione dei bacteri in soluzione di potassa caustica all'1 °/₀. Questo nucleoproteide è molto tossico, produce nell'uomo una manifesta reazione febbrile, anche se iniettato in dosi di 1 a 3 milligrammi: ha una influenza considerevole sul sistema nervoso e circolatorio, e determina una stabile immunità.

5.° Il *nucleoproteide del bacillo del carbonchio,* preparato da Tiberti secondo il metodo di Lustig e Galeotti; il *nucleoproteide del bacillo del barbone* (De Bonis); il *nucleoproteide* del piocianeo (Menini); il *nucleoproteide del bacillo melitense* (Savagnone), ecc.

I nucleoproteidi bacterici forniscono dei *vaccini specifici;* i fenomeni conseguenti alla vaccinazione dimostrano l'attività e l'efficacia di questa sostanza; essi contengono anche antigeni di natura diversa dalle vere endotossine, perchè dànno origine negli animali a formazione di agglutinine, bacteriolisine, ecc.

Coi nucleoproteidi si preparano sieri dotati di proprietà curative e preventive.

III. — Condizioni necessarie per l'infezione. Virulenza dei bacteri.

Si è già accennato che lo svilupparsi o no di una malattia infettiva in un organismo dipende dal resultato di una lotta tra l'organismo stesso e i bacteri invasori. Come vedremo meglio più tardi, perchè l'infezione si produca è necessario da una parte che l'organismo o sia per sua natura suscettibile alla infezione o lo divenga per un temporaneo indebolimento, dall'altra parte che il bacterio sia sufficientemente *virulento.*

La questione della *virulenza* è di fondamentale importanza in bacteriologia ed è stata diligentemente studiata nelle infezioni sperimentali.

Se si sperimenta con una determinata specie bacterica, ottenuta in cultura pura, sovra un animale per sua natura suscettibile o recettivo, si può constatare che il risultato dell'inoculazione della coltura è in genere, di volta in volta assai differente. Talvolta con piccolissime quantità di germi (si noti che vi sono metodi che permettono con sufficiente esattezza la determinazione del numero dei germi in un liquido culturale) l'animale subito si ammala e muore, talvolta sono necessarie quantità più grandi, talvolta anche con quantità grandissime di bacteri la malattia non si sviluppa. Si dice che nel primo caso la cultura è *molto virulenta*, nel secondo che è di *media o di piccola virulenza*, nel terzo che la cultura è *attenuata.*

In tutte le ricerche di bacteriologia, e in ispecie in quelle destinate allo studio dell'immunità, è necessario fissare le quantità minime di colture di bacteri necessarie per uccidere, in un dato tempo, un animale di peso conosciuto, e si usa anzi di riportare questa quantità ad un chilogrammo di peso dell'animale sperimentalmente infettato. Queste quantità si chiamano *dosi minime mortali.*

Tutte le razze di microrganismi patogeni coltivate nei laboratori vanno incontro a continue oscillazioni della loro virulenza, salvo nei casi in cui con pratiche speciali si riesce a mantenere costante ed alta la virulenza di una cultura. Si parla allora di *virus fissi.*

È da aggiungere che, in tutti gli esperimenti ora ricordati, si deve tener conto della via di introduzione della cultura nell'animale (se sotto cute, o nel peritoneo, o nelle vene, ecc.), perchè assai differenti possono esser gli effetti di una inoculazione di bacteri a seconda del modo con cui l'infezione sperimentale si compie. Si osserva, per esempio, che pochi bacilli virulenti della tubercolosi e del carbonchio,

introdotti sotto la cute, sano bastanti per determinare queste malattie, in forma setticemica. Al contrario, se noi inoculiamo bacteri poco virulenti, pure ad animali per natura sensibili, si riscontra quasi sempre, che le piccole dosi di *virus* provocano un'affezione locale leggera, dosi medie un'affezione locale abbastanza estesa, e soltanto dosi molto forti sono capaci di determinare affezioni che si generalizzano.

Tutto ciò vale per l'infezione sperimentale, mentre poco sappiamo su questo argomento in riguardo alle *infezioni naturali,* le quali, molto probabilmente, sorgono per opera di pochi e virulenti parassiti, che penetrano o si trovano già nell'organismo, il quale in quel dato momento presenta condizioni favorevoli (disposizione) a subire l'azione patogena di essi.

È certo però che anche in natura debbono prodursi quelle oscillazioni della virulenza, a cui abbiamo accennato per le colture artificiali, poichè nelle epidemie si veggono spesso grandi variazioni sul carattere dei singoli casi, le quali non si possono attribuire che a cambiamenti di virulenza dei germi infettanti.

Molto si è discusso sul significato reale, che si deve dare a questa espressione di *virulenza dei bacteri.* Tale significato è prettamente biologico e si riferisce ai *caratteri aggressivi* del microbo, alla sua capacità di difendersi dai poteri antibacterici dell'organismo che invade, alla sua attitudine a moltiplicarsi rapidamente. Con tutta probabilità i primi due di questi caratteri dipendono dalla quantità e qualità di tossine che il bacterio è capace di produrre.

Più oscura resta la spiegazione del rapporto tra virulenza e quantità di germi inoculati. Sembrerebbe a prima vista che un germe capace di aggredire e difendersi, cioè virulento, anche se solo, dovrebbe essere capace di produrre la malattia; invece, come si è detto in principio, si vede che soltanto quando è accompagnato da molti altri (e da tanti più quanto più la sua virulenza è bassa) riesce a produrre la malattia. La ragione di ciò si deve, con tutta probabilità, cercare nei poteri di resistenza dell'organismo che più si indeboliscono, quando cresce il numero degli aggressori.

Le oscillazioni di virulenza di una razza bacterica o *stipite* (come si suol dire in bacteriologia) si spiegano, se, come si è detto, si riconduce la virulenza ad un insieme di caratteri biologici del microrganismo, poichè ci è noto come in tutti gli esseri viventi, e specialmente nelle piante, i caratteri biologici subiscano variazioni profonde a seconda delle condizioni dell'ambiente.

L'*esaltamento artificiale della virulenza* di una coltura bacterica, o

la sua *attenuazione* si ottengono con relativa facilità negli esperimenti di laboratorio ed hanno grande importanza pratica in tutte le ricerche bacteriologiche e immunitarie: vedremo più tardi come con specie bacteriche attenuate si produca una forte immunità.

L'*aumento* della virulenza è sempre relativo, e si tratta più che altro di una reintegrazione del microbio nella sua propria e naturale virulenza. Si ottiene in vari modi, a seconda della specie bacterica, ma il miglior modo è sempre quello di far passare il bacterio attraverso il corpo di animali per natura sensibili alla sua azione; i ripetuti passaggi gli conferiscono sempre una maggiore virulenza: la quale però ad un certo limite si arresta, come per primo dimostrò il Pasteur per la rabbia.

L'infettività dei bacteri si può anche artificialmente aumentare in altro modo: colla inoculazione della cultura pura in animali per natura poco sensibili alla loro azione, ma indeboliti artificialmente, sì che ne sia diminuita la congenita resistenza.

Anche nei microbi producenti veleni si rinforzano le facoltà tossiche, mediante ripetuti passaggi attraverso il corpo di animali sensibili.

Per *attenuare* l'infettività o la tossicità di un microrganismo stanno a nostra disposizione moltissimi mezzi.

Gli influssi termici, fotici, elettrici, l'aumento della pressione atmosferica, varie sostanze chimiche (antisettiche), i terreni di nutrizione artificiali, poco idonei allo sviluppo dei bacteri, possono essere causa che alcuni microbi perdano, in breve periodo di tempo, la loro virulenza, e altri, quelli sporigeni, dopo qualche mese o qualche anno.

Sembra, ma non è ancora bastantemente dimostrato, che la virulenza di un microrganismo possa attenuarsi col passaggio ripetuto attraverso il corpo di animali per natura refrattari verso il microbio considerato; e anche si crede che i succhi dei tessuti di tali animali, esercitino *in vitro* una simile azione, come pure sembrerebbe che i prodotti di ricambio di qualche microbio possano riuscire ad attenuare altri bacteri di diversa specie.

IV. — Effetti locali e generali prodotti dai bacteri.

1. *Effetti locali.* — I microrganismi, nel luogo ove si sono impiantati, possono provocare alterazioni più o meno profonde, che si manifestano generalmente sotto forma d'*infiammazione ordinaria* nei suoi diversi gradi, e sotto forma d'*infiammazione proliferativa* (tumori di granulazione di Virchow). Per azione dei microbi, si possono pro-

durre infiammazioni sierose, fibrinose, purulente, crupali, differiche, emorragiche, necrotizzanti. Processi proliferativi sono determinati dal bacillo della lebbra, dal bacillo tubercolare, dal bacillo della morva dall'actinomices, dalla spirocheta pallida. Però è da notare, che questi stessi microrganismi possono determinare anche le forme ordinarie d'infiammazione ora rammentate. Noi possiamo quindi affermare, che una specie bacterica può produrre più forme infiammatorie a seconda del suo grado di virulenza e della quantità dei veleni prodotti, della quantità e del grado di resistenza del tessuto colpito.

Per solito sia l'infezione naturale, sia quella sperimentale, dimostrano che l'*essudato sieroso* è dovuto al b. del carbonchio e a quello della tubercolosi; quello *fibrinoso* al diplococco lanceolato capsulato; il *purulento* ai cocchi piogeni; gli *ascessi*, gli *empiemi* si sviluppano, oltrechè per azione di questi stessi cocchi, anche per opera del b. del tifo, del b. coli, del b. della tubercolosi. Il gonococco, il b. di Pfeiffer determinano specialmente l'*essudato catarrale purulento;* l'*essudato emorragico* si trova nelle infezioni da carbonchio, da edema maligno, nella morva; l'*infiammazione necrotizzante* è causata dal b. della difterite, dagli streptococchi, dal b. di Eberth.

Alla porta d'entrata dei germi patogeni nell'organismo non sempre si vedono alterazioni sensibili, anzi queste alterazioni si manifestano talora in luoghi molto lontani da quelli, ove i bacteri si introdussero da prima nei tessuti.

Una *infezione locale* può poi *propagarsi* e generalizzarsi per il passaggio dei microrganismi dai tessuti primitivamente invasi, alle altre parti del corpo. In questi casi i bacteri si diffondono per *continuità*, passando da un organo ad un altro vicino, o seguono i canali naturali dell'organismo, o vengono trasportati dalle correnti linfatiche e sanguigne (*metastasi linfatica e sanguigna*). Talvolta anche seguono i cordoni *nervosi,* come si crede avvenire per la rabbia, per la lebbra e forse per il tetano.

2. *Fenomeni generali.* — Questi si possono avere in due modi: o perchè si diffondono per tutto l'organismo i prodotti tossici elaborati da microrganismi, che pur restano limitati ad una parte del corpo (come avviene per es. in modo tipico nell'infezione difterica e in quella tetanica) ovvero perchè i bacteri, dopo aver invaso la maggior parte dell'organismo, da per tutto producono i loro veleni e questi agiscono sul sistema nervoso, sul sangue, sul cuore e sui vasi, e determinano manifestazioni morbose di carattere generale.

I *fenomeni morbosi* più comuni nelle infezioni sono: la febbre, la leucocitosi o rare volte la leucopenia, il tumore di milza, i fatti degenerativi nelle cellule di alcuni organi (fegato, rene) e talora emolisi.

La *febbre* è un fenomeno che accompagna quasi tutte le malattie infettive e anzi si può dire che il più gran numero delle febbri sono di origine parassitaria. Solo in alcune poche infezioni manca la febbre, o si ha un abbassamento di temperatura come avviene nel colera.

Il meccanismo patogenetico della febbre infettiva è quello stesso che entra in giuoco nelle febbri in generale, e a questo proposito rimandiamo il lettore ai capitoli sull'economia calorica che si trovano nel 2.° volume. Qui ricorderemo soltanto che l'ipertermia febbrile, e tutti gli altri fenomeni morbosi che l'accompagnano, sono dovuti ad una azione tossica sui centri nervosi della termogenesi e della termoregolazione. Nei casi delle malattie infettive gli agenti tossici o sono prodotti direttamente dai bacteri che vegetano nell'organismo, o consistono in sostanze intermedie del ricambio (derivanti sovratutto da scissioni anormali delle molecole proteiche) alterato per opera dei bacteri.

Per riguardo ai veleni di diretta origine bacterica sorge ora la questione seguente: sono le esotossine o le endotossine specifiche che producono la febbre, ovvero vi è in tutti i bacteri un veleno *pirogenetico* comune?

Non è facile risolvere tale questione in termini generali. Probabilmente le esotossine non hanno un'azione pirogenetica diretta, possono averla però indiretta: così la tossina tetanica produce forti innalzamento di temperatura negli animali intossicati in quanto che determina violente contrazioni muscolari, che sono la sorgente immediata di un calore eccessivo. Le endotossine hanno più sicura e diretta azione sui centri termogenetici, ma secondo alcuni autori non a tutti i costituenti bacterici endocellulari si dovrebbe ascrivere questa proprietà, si bene ad una sola particolare proteina, comune del resto alla maggior parte delle cellule bacteriche. Così è sorta l'idea di un veleno generico febbrigeno, unico provocatore delle febbre nelle infezioni. Questa idea è stata sostenuta dal Buchner e da altri e in Italia dal Centanni, il quale afferma di aver isolato da culture di bacteri patogeni e di saprofiti una sostanza che egli chiamò *pirotossina*, che sarebbe la causa immediata della febbre nelle infezioni; della natura chimica di questa sostanza egli dice che non è una ptomaina e che non dà le reazioni delle proteine.

Un'altra ipotesi sul veleno pirogenetico è quella del Friedberger che si ricollega alle idee di questo autore intorno ai fenomeni anafilattici (v. il capitolo sull'anafilassi). Dalla combinazione, in vitro od in vivo, di prodotti di dissoluzione bacterica funzionanti da antigeni con i rispettivi anticorpi e con complemento si forma sempre un ve-

leno (*anafilotossina*) che avrebbe anche forti proprietà pirogenetiche. Il veleno febbrigeno adunque sarebbe sempre la resultante di due fattori, uno proveniente dai bacteri, l'altro derivante dalla reazione immunitaria dell'organismo invaso.

Non ci dilunghiamo di più su queste ipotesi, e concludiamo, affermando, che i costituenti proteici dei bacteri, come del resto anche le proteine derivanti da qualsiasi specie di protoplasmi vegetali od animali, hanno in genere azione febbrigena, mentre non è lecito asserire che esista un veleno pirogeno di una ben determinata e particolare costituzione chimica.

Si è anche molto discusso sulla utilità della febbre nelle infezioni e si è affermato che, almeno per certi bacteri, che hanno un *optimum* di temperatura verso i 37° o al di sotto, le alte temperature febbrili servono per impedire o attenuare lo sviluppo e la virulenza dei bacteri. Ciò può essere per qualche caso particolare, ma non si deve dare a questo concetto un'estensione generale. Tutti i patologi sono però concordi nel considerare il processo febbrile, come un fenomeno di reazione dell'organismo contro i germi patogeni invadenti, e nel ritenere la febbre come un sintomo favorevole nelle infezioni, inquantochè la mancanza di questo effetto generale, molto spesso sta ad indicare una forte alterazione, che i protoplasmi cellulari hanno subìto, per opera della infezione, in guisa da non essere più capaci di reagire.

Un altro effetto generale, che si osserva nell'organismo per opera dei microbi e delle loro tossine è la *leucocitosi,* ossia un aumento numerico dei globuli bianchi del sangue (vedi *Patologia generale del sangue*). Osserviamo questo fenomeno nella maggior parte delle malattie febbrili, quali la polmonite, il vaiuolo, l'erisipela, la parotite, la difterite, il reumatismo articolare acuto ed altre ancora.

Il meccanismo di produzione della leucocitosi nelle malattie da infezione si spiega mediante le *influenze chemiotattiche;* nel senso che alcuni bacteri, e rispettivamente i loro veleni, attirino nel torrente circolatorio, per uno stimolo chimico, i leucociti esistenti negli organi ematopoietici (*chemiotassi positiva*). Per contrario in altre infezioni, quali ad es. il tifo, la febbre melitense, il morbillo, la malaria, si ha una diminuzione dei leucociti (*leucopenia*), perchè i leucociti vengono respinti dalle sostanze infettanti (*chemiotassi negativa*) o perchè sono da essi distrutti.

La leucocitosi è da riguardarsi, secondo il Metschnikoff, come un processo diretto di difesa da parte dell'organismo infetto (*teoria della fagocitosi*).

Oltre la leucocitosi, nelle malattie infettive si ha anche molto spesso un grado più o meno notevole di *anemia*, e diminuzione della quantità di emoglobina e ciò per l'azione deleteria, che alcuni bacteri, per es. gli streptococchi, spiegano sugli eritrociti (*emolisi*).

Espressione di un'emolisi assai grave sono l'urobilinuria, l'ittero, l'emoglobinuria.

Il *tumore di milza*, che di sovente accompagna i morbi infettivi, è una conseguenza diretta della stasi, della stimolazione dei macrofagi e della distruzione delle emazie.

Infine è da notare che le *tossine bacteriche* esercitano spiccate influenze degenerative sulle cellule parenchimali di molti organi, ma in ispecie sugli epiteli del rene e del fegato; agiscono parimenti sul sistema nervoso centrale e periferico, ed hanno anche una notevole azione sull'innervazione vasale.

V. — Infezioni setticoemiche.

Le infezioni generalizzate per lo sviluppo di microrganismi patogeni nella massa del sangue meritano una trattazione a parte. Esse furono designate dal Virchow con la denominazione generale di *sepsi*, ma oggi è necessario distinguerle in vari tipi, differenti per gravità, per caratteri clinici, per conseguenze.

I bacteri patogeni possono per diverse vie penetrare nei vasi e moltiplicarsi e diffondersi nel sangue. Col sangue giungono in tutti i tessuti, e talvolta provocano in questi gravi lesioni, talvolta invece le alterazioni dei differenti organi sono leggere e inapprezzabili. Dal sangue passano nei condotti escretori delle ghiandole e vengono eliminati con le orine, con la bile e quindi con le feci, con il sudore, con il latte ecc.

Le infezioni del sangue sono quasi sempre accompagnate da gravi fenomeni generali: da febbre, da disturbi del sistema nervoso, da alterazioni profonde del ricambio, da modificazioni bene apprezzabili del sangue stesso.

L'esistenza dei bacteri nel sangue si dimostra in modo relativamente facile; in certi casi basta il semplice esame microscopico, ma in genere è necessario fare l'*emocoltura*, cioè innestare adatti terreni nutritizi con quantità più o meno grandi di sangue, estratto dalle vene con tutte le cautele asettiche.

Esaminiamo ora brevemente i diversi tipi delle infezioni ematiche.

1. *Bacterioemie.* — Con questa parola si intende una invasione bacterica del sangue che resta però sempre moderata e dura solo per

un breve periodo o si ripete a brevi periodi. Lo sviluppo dei microrganismi non è intenso e, poichè è probabilmente accompagnato dalla formazione d'anticorpi bacteriolitici, si stabilisce una specie di equilibrio, che mantiene ad un basso livello il numero dei bacteri nel sangue, e questi alla fine scompaiono, quando le proprietà bactericide del siero sanguigno hanno raggiunto un sufficiente valore. Nella bacterioemia i fenomeni morbosi generali non sono gravi, nè di solito sono gravi le conseguenze di questa infezione transitoria.

La bacterioemia è un fenomeno quasi costante nei primi giorni di malattia del tifo e del paratifo, si ha pure nella febbre maltese e, sebbene assai più raramente, nelle infezioni gonococciche, ecc.

2. *Saproemie* (Lenhartz) *o infezioni o intossicazioni putride* — Hanno origine da germi patogeni o della putrefazione, generatori di potenti veleni. Questi germi sono gli anaerobi della gangrena gazosa, e varie specie di protei. In genere l'infezione del sangue sussegue e si accompagna a profonde alterazioni locali (gangrena, flemmone gazoso, enfisema degli organi) sviluppatesi nel luogo, che servì da porta d'ingresso e che in genere è una soluzione di continuo, larga, contusa e contaminata da materiali infetti o putridi.

3. *Setticoemie.* — Sono queste le vere e piu gravi infezioni del sangue. I bacteri patogeni, entrati in circolo o direttamente o dopo un processo di trombo-flebite, si sviluppano nel sangue, con grande intensità, mentre le reazioni difensive umorali dell'organismo ammalato sono deboli e insufficienti. I fenomeni generali sono imponenti; la febbre è alta e continua; vi sono gravi disturbi del sistema nervoso; delirio, talvolta convulsioni, e più tardi stato comatoso e collasso; lesioni dei reni, del fegato, del cuore, ecc. Le alterazioni locali nel punto d'ingresso dei bacteri qualche volta sono ben palesi e precedenti alla setticoemia, qualche volta mancano completamente (*setticoemie criptogenetiche*). Mancano in genere localizzazioni secondarie o metastatiche. L'esito è assai spesso letale.

I microrganismi, che più frequentemente producono setticoemie, sono i cocchi piogeni (streptococchi e stafilococchi), i pneumococchi, il b. della peste, il b. del carbonchio e quei bacteri, che, appunto per la loro tendenza a diffondersi nel sangue e per le alterazioni circolatorie che producono, sono chiamati *bacilli delle setticoemie emorragiche*, e tali sono il b. della peste dei suini, il b. del colera dei polli, il b. della peste dei bovini, ecc.

4. *Pioemie.* — Si chiamano così le infezioni generalizzate prodotte dai microrganismi della suppurazione, le quali però hanno un decorso meno acuto delle setticoemie, mentre vi è la tendenza alla formazione

di metastasi multiple con esito in suppurazioni (ascessi) (Gussenbauer). La febbre è in genere a tipo intermittente e ogni accesso è preceduto da un forte brivido caratteristico.

La penetrazione dei germi nel sangue ha luogo per via indiretta; vi è prima una trombosi dei vasi in vicinanza del luogo ove avvenne l'infezione localizzata originaria, si ha quindi una tromboarterite o una tromboflebite settica, poi il disfacimento del trombo invaso dai bacteri e sovente la formazione di emboli settici. Per mezzo di questi, o anche per il semplice trasporto di bacteri isolati, si hanno le ripetizioni metastatiche nei polmoni, nei reni, nel fegato e in molti altri organi e tessuti.

La distinzione fra setticoemia da cocchi piogeni e pioemia non è sempre netta e talvolta anche una forma finisce col passar nell'altra. Sui criteri differenziali tra i due tipi di malattia vi sono state lunghe e vivaci discussioni (Gussenbauer, Kahlden, Birch-Hirschfeld, Klebs ad altri), che però oggi non hanno più che un valore storico.

VI. — Infezioni miste, secondarie, doppie.

Talvolta in uno stesso organismo si trovano due o più specie bacteriche patogene nel pieno sviluppo della loro funzione morbosa.

Se le varie specie agiscono contemporaneamente e insieme producono la malattia, si parla di *infezioni miste;* se invece esse invadono l'organismo in tempi diversi, l'una dopo l'altra, si parla di *infezioni secondarie.* Quando tra le due infezioni non appare alcun rapporto evidente e l'una è indipendente dall'altra si parla di *infezioni doppie* (Leyden). Questa distinzione è alquanto artificiale e spesso non è facile dire, se si tratti dell'uno o dell'altro tipo di infezione, meno che nel caso in cui l'infezione secondaria appaia a lunga scadenza dalla primitiva, quando per es. questa è in via di guarigione.

In tutti questi casi predominano quei fatti di simbiosi, di cui abbiamo trattato a pag. 189; e specialmente le infezioni miste si debbono riguardare come dipendenti da *associazioni bacteriche.*

I nessi eziologici da considerarsi per le infezioni miste e secondarie sono i seguenti:

a) un materiale infettante, contenente più specie di bacteri, penetra nell'organismo e le varie specie si sviluppano insieme. Così può accadere per ferite contaminate con sostanze contenenti i germi del tetano e protei o altri bacteri della putrefazione; così avviene pure in certe gangrene gazose, in cui agiscono i bacilli della gangrena gazosa insieme ad altri. Un altro esempio di queste infezioni miste

ci è fornito da recenti reperti su alcune infezioni tifoidee, nelle quali con l'emocoltura e con le prove di agglutinazione si è riusciti a dimostrare la contemporanea presenza nel sangue dello stesso ammalato di due o anche di più specie di bacteri del gruppo del tifo e del paratifo (Chantemesse e Grimberg, Castellani, Galeotti e Bruno). Lo Zironi, con un adatto artificio di tecnica, ha potuto ottenere dalla stessa emocoltura due specie di bacteri viventi in simbiosi, e concorrenti ambedue nel produrre l'infezione tifoide.

b) una specie bacterica, alterando certi tessuti, crea una porta d'ingresso per altri germi, ospiti dell'organismo, ma prima innocui, perchè non potevano oltrepassare le barriere naturali di difesa. Così le infezioni purulente avvengono nel corso della difterite, perchè i bacilli difterici, alterando i tessuti delle fauci, aprono una via di entrata a stafilocchi e streptococchi che si trovano nella bocca; così le varie infezioni secondarie che si stabiliscono nelle caverne polmonari, aperte dal processo tubercolare. Così pure nelle suppurazioni del tubo digerente, oltre i cocchi piogeni si trova il. b. coli, un ospite costante dell'intestino umano.

c) le sostanze tossiche, prodotte da un bacterio, possono rafforzare la virulènza e favorire lo sviluppo di un'altra specie di microrganismi. Agli esempi ricordati a proposito della simbiosi aggiungiamo qui questi altri: le esotossine dello stafilococco rafforzano l'azione del pneumococco (Mosny) ed esaltano il potere patogeno dei bacilli della gangrena gazosa; la tossina tetanica fa aumentare la virulenza di molti bacteri patogeni (Roncati, Klein).

In generale dunque le infezioni miste sono più gravi delle infezioni semplici: tale è, per esempio, il caso classico della difterite in cui vi sia associazione con lo streptococco. Solo in certi casi sembra che l'associazione bacterica sia favorevole all'organismo, cioè quando vi sia antagonismo fra una specie e l'altra: così l'infezione carbonchiosa può essere favorevolmente influenzata da una infezione erisipelatosa, fatto che ha avuto anche una conferma sperimentale dal Pawlosky e da altri.

d) l'infezione con un agente patogeno può favorire l'attecchimento di un altro, in quanto che questa infezione primitiva indebolisce od annulla i poteri immunitari dell'organismo, dimodochè i germi, che diremo secondari, trovano libero il campo alla loro invasione (v. il capitolo sulla predisposizione verso le malattie infettiva).

I casi che rientrano in questa categoria sono sicuramente i più frequenti e specialmente quelli, in cui la malattia secondaria insorge quando la primitiva è sul finire o ha lasciato il posto alla convale-

scenza. Così la tubercolosi dopo il tifo, dopo la varicella e la roseola (Landouzy); le suppurazioni di varia specie durante o dopo la scarlattina o la difterite, la predisposizione alla sifilide dopo vari esantemi (Landouzy e Jaquinet), l'edema maligno nel decorso del tifo addominale (Brieger, Ehrlich), ecc.

Riguardo al decorso e all'estensione delle malattie secondarie e miste, oltre alla gravità, di cui abbiamo già parlato, si possono fare le considerazioni seguenti:

Talvolta, allorchè le due infezioni si producono simultaneamente, ciascuna di esse segue il suo corso regolare. Così per la roseola e la scarlattina associate.

Se le infezioni appaiono successivamente, la secondaria è aggravata e subisce una più rapida evoluzione. Talvolta è l'infezione primitiva che peggiora, per il comparire della secondaria: così l'aggravarsi della tubercolosi per l'infezione di tosse convulsa, per il tifo, per gli esantemi, per la sifilide.

Vi sono associazioni bacteriche nelle quali, tanto la specie primaria quanto la secondaria rimangono localizzate: altre, nelle quali la specie primaria e secondaria si diffondono nell'organismo (*infezioni miste metastatiche*), altre in cui la specie primaria rimane localizzata e la secondaria si diffonde e altre infine in cui accade il contrario.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

Anche per gli argomenti trattati in questo capitolo si veggano i manuali citati a pag. 175.

Sui veleni bacterici si consulti:

GAMALEIA, *Les poisons bacteriens*, Paris 1892.
WOODHEAD, *Bacteria and their products*, 1891.
LUSTIG e GALEOTTI, *Lo Sperimentale*, LXIII, f. 5.

Sulle infezioni ematiche vedi:

FRANK, *Ergebnisse der allg. Path.*, Wiesbaden 1904 (contiene estesa bibliografia).
LENHARTZ, *Die septischen Erkrankungen*, Wien 1903 (contiene la bibliografia completa).

Sulle infezioni miste, vedi:

CASTELLANI, *Journ. of Trop. med. and Hyg.*, vol. XVIII, p. 37, 1915.
COUMENT, CHATTOL e PIERRET, *Bull. et mém. de la soc. des Hop. de Paris*, vol. XXXII, p. 955, 1916.
FORTESCUE e BRIKDALE, *Brit. med. Journ.*, 1915, p. 938.
ZIRONI, *Riforma medica*, XXXIII, n. 31.

CAPITOLO IV.

Vie e modi di infezione.

I. — I microrganismi vegetali nell'ambiente esterno.

I microrganismi vegetali sono diffusi dovunque. Si può dire che non vi è luogo, in cui si raccolgano materiali organici, che sia privo di bacteri: questi esseri sono stati trovati perfino nei ghiacciai delle più elevate montagne, trasportati col pulviscolo atmosferico, a grandi altezze nell'aria, nelle maggiori profondità del mare.

I bacteri hanno una funzione utilissima in natura, in quanto che è per mezzo dei loro fermenti, che le sostanze organiche vengono decomposte e rese utilizzabili per la costituzione di nuovi esseri. Se i materiali, di cui le piante e gli animali sono costituiti, non venissero, dopo la morte, trasformati ed elaborati dai bacteri, resterebbero come sostanze inutili e perdute per la circolazione della vita.

Il terreno stesso, prima di diventare adatto alla vegetazione, prima di trasformarsi in *humus*, deve aver subìto l'azione modificatrice e nitrificante dei microrganismi.

I bacteri vengono continuamente trasportati dalle correnti acquee superficiali o sotterranee, dai venti, da tutti gli oggetti che si muovono sulla superficie della terra. Tutti gli oggetti d'uso, le abitazioni dell'uomo e degli animali, gli alimenti, le vesti, sono cariche di germi. Anche la superficie del corpo dell'uomo, le mucose, le cavità comunicanti con l'esterno e specialmente il tubo digerente, albergano una quantità grandissima di microrganismi, che non producono disturbi finchè non si tratta di specie patogene, che posseggano una virulenza sufficiente per determinare una infezione.

A seconda delle particolari condizioni di vita, che le varie specie di microrganismi richieggono, varia l'*habitat* di questi. Alcuni, per es. certi ifomiceti, hanno bisogno di temperatura bassa, di umidità, di molto ossigeno e si sviluppano quindi alla superficie di corpi tenuti in luoghi freschi ed oscuri; altri, che sono anaerobi, si sviluppano solo nella profondità del terreno, altri vivono nelle acque fresche e profonde, altri nelle acque solfuree e termali.

La diffusione delle specie patogene è minore, specialmente per quelle che, strettamente parassitiche, vivono con difficoltà e non possono riprodursi nel mondo esterno. Tuttavia è ben dimostrato, che la maggior parte delle infezioni si acquistano per il passaggio di bac-

teri patogeni dal mondo esterno all'interno dell'organismo, per varie vie e in vari modi come vedremo nel seguente paragrafo.

Alcuni germi si trovano comunemente nel mondo esterno (aria, acqua, terreno, concime, ecc.) e solo occasionalmente penetrano nel corpo, dove si sviluppano producendovi gravi danni. Altri germi patogeni, e sono in numero prevalente, si trovano nell'organismo malato (infetto) e da questo passano per contagio al sano e, solo per caso e per il momento, possono trovarsi nell'ambiente esterno. Esempio del primo gruppo è il bacillo del tetano, le cui spore si trovano nella terra, nel concime, ecc.; esempi del secondo gruppo sono i bácilli della tubercolosi, del tifo, il vibrione colerigeno, ecc.

Altri germi patogeni provengono da altri organismi: da animali o da piante, per es. l'actinomicosi, il cui germe può essere trasmesso da creste di frumento.

Quanto agli animali diremo che un germe può provenire da prodotti (secreti ed escreti, ecc.) di un animale malato e così quest'ultimo è sorgente d'infezione per l'uomo e per gli altri animali anche di specie diversa; oppure un germe può essere trasmesso all'uomo o agli animali, meccanicamente, mediante altri animali.

Tornando alla presenza di germi patogeni nell'aria, nell'acqua e nel suolo, crediamo opportuno aggiungere le seguenti notizie.

Nell'*aria* si possono trovare, sospesi col pulviscolo atmosferico o nelle goccioline di acqua del vapore condensato, grandi quantità di bacteri, fra cui più comunemente gli stafilococchi e gli streptococchi piogeni, il b. tubercolare e poi, in tempi e luoghi di epidemia, anche altri germi, come il b. della difterite, il b. della peste, germi del tifo (Bronardel e Chantemesse) e del colera.

Si può anche determinare la quantità di germi contenuta in un certo volume di aria, facendo passare quest'aria attraverso un liquido indifferente, sterilizzato e poi contando, col metodo delle colonie su piastre, il numero dei germi che sono stati deposti in questo liquido. Si è visto così che l'aria della campagna e del mare contiene pochi germi e innocui, l'aria delle città è ricca di bacteri saprofiti e patogeni, l'aria degli ospedali può essere grandemente infetta (Emmerich, Babes, Cornet). Lo stafilococco, secondo Altmann, è un ospite abituale delle sale di chirurgia. Kelsch e Simonin hanno constatato, che i bacteri trovati nelle sale di ospedale sono più virulenti di quelli raccolti da altri luoghi abitati (caserme, chiese, ecc.).

L'agitazione dell'aria dissemina polveri e microbi: Laveran nell'aria di un ospedale trovò 16,000 germi al metro cubo quando la sala era tranquilla, 37.000 germi nel momento della pulizia. Anche i venti possono trasportare bacteri patogeni a grandi distanze.

I microrganismi, provenienti da uomini o da animali infetti, giungono nell'aria in diversi modi: per es. proiettati con le goccioline di saliva durante la tosse e gli starnuti (b. della tubercolosi, b. della difterite, b. della peste, germi dell'influenza); oppure gli ammalati sputano per terra e gli sputi disseccati si sollevano poi in minute particelle ricche di bacteri (b. della tubercolosi); più raramente si tratta di materie fecali o del vomito disseccate e sollevate dal vento o dai movimenti dell'uomo (b. del tifo, vibrione del colera).

Nel *suolo* possono vivere e anche moltiplicarsi vari microrganismi in ispecie se il suolo è ricco di materie organiche di concimazione. Oltre il b. del tetano, a cui abbiamo già accennato, si può trovare negli strati superficiali del terreno il b. del carbonchio, e, nel fango, il b. del tifo, i bacilli dissenterici (Fouquet) e il vibrione del colera.

Certo, al giorno d'oggi, all'infezione del suolo si dà molto meno importanza che in tempi trascorsi, in cui specialmente secondo l'opinione del Pettenkofer, alcune malattie epidemiche e sovratutto il colera si facevano unicamente dipendere da particolari condizioni del suolo Queste malattie eran chiamate *telluriche.*

L'*acqua* è un elemento dell'ambiente fra i più importanti per la diffusione dei germi patogeni. Con le correnti acquee superficiali o sotterranee questi germi possono essere trasportati a grandi distanze: è noto, per es., quale importanza abbiano i fiumi e i canali dell'India e dell'Egitto per la diffusione del colera. Dall'acqua infetta l'uomo può acquistare le malattie principalmente col bere, ma anche col bagno, con la lavatura di oggetti d'uso e di alimenti. Nelle acque possono trovarsi i microrganismi del tifo, del paratifo, del colera e della dissenteria. Qualche volta si riesce a dimostrare che una epidemia di queste malattie è prodotta dall'acqua infetta; l'epidemia allora dicesi di *origine idrica.* Anche altre specie patogene si possono trovare nelle acque, ma più raramente, così il b. di Koch, il b. del carbonchio, ecc.

Solo di rado i germi patogeni si moltiplicano nell'acqua e, se mai, solo quando le acque abbondano di materiali organici. Azione contraria al loro sviluppo hanno la concorrenza dei bacteri saprofiti acquatici, la bassa temperatura, i raggi del sole. Però certi germi patogeni, possono vivere per molti mesi nelle acque naturali e in ispecie nel fango.

Sempre a proposito dell'esistenza dei bacteri nel mondo esterno crediamo opportuno aggiungere ancora le seguenti notizie.

Gli *alimenti* assai spesso albergano bacteri patogeni che vi sono giunti in modi diversi, e vi trovano condizioni favorevoli per il loro sviluppo.

Le *carni* ed i *pesci* possono contenere, anche in grandi quantità, il b. paratifico, il b. botulino, il b. del carbonchio; le *ostriche* il b. del tifo. Il *latte* è un eccellente mezzo di coltura per molti microbi; esso non solo può essere contaminato, dopo munto (per es. con il b. del tifo o col vibrione del colera) per la mescolanza con acqua infetta o per il contatto di vasi od oggetti sudici, ma può contenere germi passati in esso dall'animale lattifero ammalato. Per questa ragione il latte delle vacche tubercolari è tanto pericoloso ed egualmente il latte delle capre infette dai micrococchi della febbre maltese.

Gli *erbaggi*, le *frutta* sono talvolta carichi di bacteri patogeni, e l'ingestione di questi, se non sottoposti a cottura, è assai pericolosa in tempi di epidemia. I bacilli del tifo, del paratifo, della dissenteria e il vibrione colerico sono i germi patogeni che più di frequente si trovano negli alimenti vegetali, o per l'innaffiamento di questi con acque infette, o per la concimazione con materiali a cui siano state mescolate feci di ammalati (bottino delle latrine) o perchè le mosche ed altri insetti vi hanno depositato germi raccolti da deiezioni.

Oltre gli alimenti, gli oggetti di uso più diversi, che siano stati in contatto con gli ammalati, contengono talvolta molte specie patogene e servono di mezzi di trasmissione delle infezioni. La biancheria sporca e le vesti sono pericolosi mezzi di diffusione della peste, del colera, della scarlattina, del vaiuolo; i giocattoli che hanno servito a bambini infermi, possono essere infetti col b. difterico, con i virus degli esantemi e della tosse convulsa; i mobili, le tappezzerie delle stanze degli ammalati, i bicchieri, le tazze e le altre suppellettili che hanno loro servito, con facilità sono contaminati da bacteri patogeni di varia specie, i quali per un tempo più o meno lungo possono restare vivi e virulenti e pronti a generare infezioni.

II. — Vie di penetrazione dei bacteri negli organismi.

Cominciamo con l'esaminare le vie o porte di ingresso, per le quali i bacteri patogeni dall'ambiente esterno riescono a penetrare nell'interno dei tessuti di un animale e dell'uomo, e quivi svilupparsi e produrre le malattie. Contemporaneamente dobbiamo anche considerare quali sono le barriere naturali, che nelle diverse parti del corpo, l'organismo oppone alle invasioni bacteriche.

Attraverso i tegumenti — *pelle* e *mucose* — lesi in qualsiasi modo, passano con facilità i bacteri delle infezioni chirurgiche e molti altri ancora, quali il b. della tubercolosi, il b. del carbonchio, il b. della

morva, ecc. Al di là degli strati cornei, nella rete del Malpighi e nel connettivo sottocutaneo, molti microrganismi trovano buone condizioni per il loro sviluppo. Piccole soluzioni di continuo, non sanguinanti, punture, screpolature, ragadi sono responsabili di un gran numero di infezioni settiche. Ferite più grandi, sanguinanti, sono relativamente meno pericolose; e le ferite granuleggianti offrono una grande resistenza alla penetrazione dei germi.

Gli insetti pungitori, zanzare, mosche, pulci, ecc., inoculano, come diremo fra poco, i microrganismi che essi contengono, negli apparecchi di punzione, attraverso gli strati della cute e anche direttamente nei vasi sanguigni superficiali.

La pelle intatta è una barriera assai valida con i suoi strati secchi, cornei, ricoperti da secreti grassi ed a reazione acida, e così si è ormai accertato, che la semplice contaminazione della superficie del corpo con materiali anche altamente infettanti è in genere innocua. Ma lo sfregamento della pelle può produrre piccole discontinuità, attraverso cui passano i bacteri, ovvero essi riescono a farsi strada nei condotti escretori delle ghiandole sudoripare e sebacee e determinare processi infettivi, come fu constatato da Garré e Schimmelbusch per lo stafilococco piogeno aureo, e da altri per il b. della morva e per il b. del carbonchio, per il b. della setticoemia dei topi, ecc.

Nelle donne lattanti può aver luogo una penetrazione di stafilococchi (specialmente dello stafilococco albo) attraverso i dotti escretori della ghiandola mammaria, e così si può produrre una *mastite.*

Le *mucose*, in genere, oppongono in confronto della cute una minore resistenza alla penetrazione dei germi e, in molte regioni dell'organismo, gli apparati linfatici delle mucose colle loro cripte, offrono una facile porta d'entrata ai bacteri. Inoltre alcuni di essi possono attaccare le mucose apparentemente intatte, così il gonococco (blenorrea dei neonati). Anche i bacilli tubercolari possono molto probabilmente attraversare le mucose intatte.

Però sulle mucose si trova un mezzo di difesa che è il *muco.* Questo resiste agli enzimi proteolitici dei bacteri, ingloba i bacteri stessi e ne impedisce lo sviluppo. Per certe specie (cocchi piogeni, vibrione del colera) meno resistenti, il muco ha una vera azione bactericida; così almeno è affermato da alcuni sperimentatori (Wurtz ed altri).

Nella *congiuntiva* e nella *cornea* hanno luogo molto spesso infezioni locali, causate specialmente dal gonococco, dal pneumococco, dagli stafilococchi: altre volte esse permettono l'entrata di germi che si diffondono poi in tutto l'organismo, come è stato dimostrato sperimentalmente dal Kolle per la peste nei ratti.

La *mucosa nasale*, offre una buona resistenza alla maggior parte dei bacteri. Tuttavia alcune affezioni, come la morva e la lebbra, si localizzano primitivamente nello spazio naso-laringeo. Da questo certi germi (meningococchi) possono arrivare attraverso i fori della lamina cribosa alle meninge, e altri (stafilococchi) per la tromba d'Eustacchio all'orecchio medio.

Nella *bocca* si trovano validi mezzi di difesa contro le invasioni bacteriche, fra cui forse va annoverato il potere bactericida della saliva.

Le *tonsille,* per la loro struttura anatomica, sono barriere di difesa e al tempo stesso ricettacolo di microbi, i quali, in contatto cogli elementi linfatici e forse anche cogli elementi cellulari mobili di questi organi, hanno talvolta accesso verso l'interno. Esse sovente costituiscono la porta d'entrata per i germi della peste, per quelli delle setticemie, per il b. difterico e per lo streptococco.

Anche per la *via respiratoria* i bacteri possono farsi strada nell'organismo. Esperienze fatte da Neuringer sugli animali, sia proiettando, con un apparecchio adatto, colture liquide di bacillo prodigioso, sia adoperando materiali secchi polverizzati, dimostrano, che i bacteri, per mezzo della corrente inspiratoria, vengono sollecitamente trasportati sino agli alveoli polmonari. In condizioni normali la corrente inspiratoria è insufficiente a staccare dal cavo orale i germi e trasportarli nelle più sottili diramazioni dei bronchi.

Nelle mucose respiratorie i movimenti della ciglia vibratili coadiuvano l'azione difensiva del muco: i bacteri inglobati e cementati da questa sostanza vengono spinti verso la laringe e definitivamente eliminati, prima che abbiano potuto attecchire nel parenchima polmonare, il quale del resto, anche di per sè, oppone una certa resistenza allo sviluppo dei germi infettivi. Quando il materiale infettivo è introdotto con gli atti respiratori negli alveoli polmonari, viene facilmente assorbito dalle correnti linfatiche dei polmoni e trasportato alle ghiandole linfatiche, e ciò anche senza precedenti gravi lesioni epiteliali negli alveoli (Arnold, Baumgarten). Si ammette inoltre, che i microrganismi, atti a moltiplicarsi nei tessuti, possano passare dalla parete alveolare negli spazi linfatici, da dove poi penetrano nei capillari sanguigni (Buchner, Banti e altri).

Per riguardo alla via dello *stomaco* si deve dire, che molti microrganismi, come il bacillo della tubercolosi, e le spore in genere, non risentono alcun danno dal succo gastrico, ma arrivano inalterati nell'intestino, ove trovano ottime condizioni per il loro sviluppo, come dimostrano le ricerche del Koch, di Gaffky e Löffler. Alimentando gli

animali con bacilli carbonchiosi *privi di spore*, i risultati furono sempre negativi, mentre somministrando grandi quantità di spore, si determinò un'infezione carbonchiosa. Si ammette in generale che il succo gastrico normale basti a difendere l'uomo sano dall'infezione colerica e dal tifo, poichè si è visto, in tempo di epidemia, svilupparsi il colera più facilmente in persone, che avevano disturbi acuti o cronici dello stomaco, accompagnati da ipocloridria, mentre più raramente si ammalavano gli individui con contenuto gastrico normale.

Alcuni sperimentatori hanno potuto provocare l'infezione tifosa e il colera in animali, che normalmente sarebbero immuni di fronte a queste malattie, semplicemente neutralizzando con carbonato di soda il contenuto gastrico e poi introducendo per il tubo digerente una cultura bacterica.

Una questione controversa è quella che riguarda la possibilità per i germi di oltrepassare la *parete intestinale normale*. Non vi ha dubbio che bastano lesioni minime dell'epitelio della mucosa per dare libera via alla penetrazione dei bacteri, e ciò spiega forse il fatto di aver alcuni ricercatori trovato bacteri negli strati superficiali e profondi delle carni di animali apparentemente sani (*microbismo latente*). Vi è chi ammette (Conradi, Tiberti) che i bacteri possano penetrare nell'intestino, attraverso la mucosa, con un meccanismo simile a quello dell'assorbimento delle sostanze alimentari, senza intervento di lesioni dell'epitelio. Le permeabilità del tubo digerente è maggiore nei lattanti o in animali giovani che negli adulti. Durante l'agonia e poco dopo la morte penetrano, attraverso l'intestino, nel sangue e negli organi interni i germi intestinali: ciò avviene in generale allorchè diminuiscono le energie vitali dei tessuti.

La *bile*, secondo alcuni, ha una grande importanza per moderare lo sviluppo dei bacteri nell'intestino. Quando la secrezione biliare è alterata, aumenta enormemente il numero dei microrganismi nel contenuto intestinale e nelle feci.

Le mucose degli organi genitali sono facili vie d'ingresso ai germi delle affezioni veneree e così pure la mucosa dell'*uretra,* lesa nella sua continuità, e il *canale genitale femminile,* specialmente durante la mestruazione e il puerperio.

L'*orina acida* è bactericida. Gli *epiteli vescicali* normali rappresentano una barriera alla penetrazione dei germi.

Il *secreto vaginale* acido non è favorevole allo sviluppo dei germi patogeni.

Nelle *infezioni generali* non è sempre possibile precisare la via di penetrazione dei germi patogeni. Qualche volta la porta d'ingresso

resta al tutto ignorata. Tali forme, dette *criptogenetiche,* non sono rare: e, riguardo ad esse, due supposizioni sono state poste innanzi dagli studiosi: o il microrganismo penetra nell'interno del corpo senza determinare nel suo primo punto d'invasione alcuna affezione locale (come può avvenire per le tonsille o per le vie intestinali), oppure da un antico focolaio d'infezione, apparentemente guarito, ma dove rimasero germi in vita latente, prende origine la nuova infezione (recidiva): così spesso avviene nella tubercolosi, nella sifilide, nell'osteomielite.

Mezzi di trasmissione di malattie infettive, che hanno una grandissima importanza e che oggi formano sempre più oggetto di accurate ricerche, *sono gli insetti.* Essi hanno sicuramente la parte principale nella diffusione delle malattie bacteriche non solo, ma anche delle malattie protozoarie, e da virus filtrabili.

In questo riguardo la patologia si unisce alla entomologia, da cui trae preziose notizie sulla sistematica, sull'anatomia e fisiologia dei singoli insetti trasmettitori di malattie, sul loro *habitat* e sulle loro abitudini. Queste notizie servono di base alla lotta contro gli insetti trasmettitori per una efficace profilassi.

Nei capitoli sovra i singoli microrganismi patogeni vedremo quale sia il valore eziologico dei differenti insetti. Quì vogliamo solo brevemente trattare tali questioni da un punto di vista generale.

La trasmissione delle infezioni per mezzo degli insetti può avvenire in tre modi fondamentalmente diversi:

a) — *Gli insetti sono semplici trasportatori dei bacteri patogeni, i quali restano sulla superficie del loro corpo.* — In questo riguardo più importanti di tutti sono le mosche, le quali con facilità si posano, per nutrirsi, su materiali in putrefazione o sulle feci, sulle orine, sul vomito degli ammalati, su prodotti patologici, quali il pus, i secreti delle ferite, gli espettorati, ecc. Le loro zampe, la proboscide e forse anche l'addome e le ali si caricano di bacteri, che esse depositano poi sugli alimenti, sulle suppellettili usate dai sani, e anche direttamente sulla bocca, o su ferite di diversi individui. In questo modo si può diffondere il colera, il tifo, la dissenteria, il carbonchio, la difterite, la tubercolosi, ecc.

Per quanto comunemente si considerino tutte le mosche ad un'eguale stregua, recenti studi hanno dimostrato, che le diverse specie di questi insetti hanno abitudini molto differenti, e che perciò il loro valore eziologico può essere diverso. Così vi sono specie che si riproducono e s'infettano nelle latrine e nelle concimaie e poi entrano nelle case e assalgono i cibi preparati per l'uso delle famiglie e queste sono le più pericolose: mentre altre non si posano sulle feci, e altre non entrano nelle case: queste sono meno pericolose.

Oltre le mosche, anche altri insetti, che vivono nelle nostre abitazioni, possono in egual modo funzionare da agenti trasmettitori, così, per es., le blatte (Paldroch).

b) — *Gli insetti sono parassiti dell'uomo o degli animali, pungendo individui infetti, acquistano germi patogeni, che possono rimanere viventi per un tempo più o meno lungo nel loro tubo digerente; pungendo poi i sani trasmettono loro questi germi.* — In ogni caso l'insetto si comporta in modo indifferente di fronte ai microrganismi, i quali non compiono in lui alcun ciclo di vita, nè lo fanno ammalare.

In questo riguardo gli esperimenti fatti sono molto semplici. Individui ammalati vengono fatti pungere da insetti, che sicuramente non erano stati contaminati dal microrganismo che si vuole studiare, poi si osserva il comportamento di questi insetti e si fanno su loro acconcie ricerche microscopiche e colturali. Quando si tratti di animali, si può anche ottenere l'inoculazione della malattia con gl'insetti, che si erano nutriti col sangue degli infermi.

Si può così constatare, che gli insetti non ammalano; che i bacteri patogeni talvolta si moltiplicano nel contenuto del loro tubo gastroenterico e che infine gli insetti, appena hanno punto un individuo infetto, sono capaci di trasmettere subito la malattia un ad sano, pungendolo. In questa seconda puntura, con ogni probabilità, rigurgita un po' del contenuto del gozzo dell'insetto nel connettivo sottocutaneo dell'individuo punto, o anche nei capillari superficiali, e così si ha l'infezione.

Le malattie, che vengono trasmesse in questo modo, sono moltissime: tutte quelle in cui i bacteri patogeni si sviluppano principalmente nel sangue. Così le varie forme di setticemia, la peste, secondo alcuni; anche il tifo nel periodo bacterioemico; le varie forme di spirochetosi; le leishmaniosi; molte malattie degli animali, ecc.

Le specie di insetti trasmettitori sono tutte quelle che pungono l'uomo o gli animali; le zanzare, le pulci, le cimici, i pidocchi, certe mosche pungitrici, le zecche, ecc.

c) — *Gli insetti che pure sono insetti pungitori, si infettano nella puntura dell'individuo ammalato, ma il microrganismo patogeno compie un ciclo di vita nei tessuti dell'insetto stesso, che solo più tardi è capace di provocare la malattia in un individuo sano, pungendolo.* — Il fatto più caratteristico, rilevato da acconci esperimenti, è appunto questo, che l'insetto non è, subito dopo la puntura dell'ammalato, capace di infettare un sano, ma ci vuole un periodo di tempo fisso perchè ciò possa avvenire; il periodo di tempo necessario, perchè si compia il ciclo di vita del microrganismo entro i tessuti dell'insetto.

In altre parole l'insetto è un *ospite intermedio obbligato* del micror-

ganismo infettante. In genere per ogni malattia, trasmissibile in questo modo, vi è un'unica specie d'insetto trasmettitore.

Questi casi si verificano soltanto per i parassiti animali (filarie, protozoi) e forse per alcuni virus filtrabili e per altre malattie di oscura ziologia.

Un esempio classico è quello della malaria, che è trasmessa solo dalla zanzara anofele. La zanzara, pungendo un ammalato di febbre malarica, si infetta; il microrganismo patogeno, cioè il plasmodio della malaria, compie un ciclo di vita nella zanzara, fino a che giunge nelle sue ghiandole salivari; con la saliva della zanzara è inoculato in un indivividuo sano, in cui riproduce la malattia. Fra la puntura di infezione e la puntura di trasmissione deve intercorrere un certo tempo (8-10 giorni), quanto è necessario perchè il microrganismo compia tutto il suo ciclo di sviluppo nella zanzara. In questo intervallo la zanzara non è infettante (per maggiori particolari vedi il capitolo sugli emosporidi).

Altri casi consimili sono quelli della febbre gialla, trasmessa dalla *stegomyia fasciata*, delle tripanomiasi, trasmesse dalle *glossine* o mosche *tsetse*, della febbre da pappataci, trasmesse dal *phlebotomus papatasii*, e, come è stato trovato recentemente, del tifo esantematico trasmesso dal pidocchio delle vestimenta.

Consideriamo ora i casi, nei quali l'*agente infettante non proviene dall'esterno*, come fino ad ora si è visto, ma si trova già nell'organismo in uno stato di assoluta o relativa innocuità. Queste infezioni si chiamano anche, in tale riguardo, *autoinfezioni*, mentre le altre si possono denominare *eteroinfezioni*. Vari bacteri patogeni possono essere ospiti innocui dell'organismo umano: per es. i meningococchi nelle cavità nasali, i b. difterici nella bocca e nella faringe, i bacilli del tifo o del colera nell'intestino. L'innocuità di questi germi dipende o dalla loro poca virulenza o da uno stato immunitario di difesa degli individui che li albergano, individui che in tali casi sono designati con l'espressione di *portatori di germi*. Possono divenire portatori individui, che sono stati sempre sani (che hanno acquistato germi già poco virulenti e perciò non si sono ammalati), o che hanno subìto la malattia infettiva e ne sono guariti. Lo stato di portatore può essere temporaneo, ma può essere anche permanente.

I portatori rappresentano un pericolo non solo per altri individui sani (essi sono infatti agenti dannosissimi d'epidemia), ma anche per loro stessi, poichè i germi che albergano, da prima innocui, ad un tratto tornano attivi ed offènsivi e producono un'*autoinfezione*, se l'individuo non fu mai malato per l'innanzi, od una *recidiva* se l'individuo aveva già superato una prima infezione.

Per riassumere riguardo ai modi di infezione nell'uomo riportiamo, con lievi modificazioni, l'utile tabella del Müller.

Modi d'infezione di alcune malattie dell'uomo.

Significato dei segni: +++ modo d'infezione frequentissimo, ++ frequente, + raro, ? dubbio, — da escludersi.

	per contatto immediato con un infermo	per contatto con l'amb. ove trovasi un infermo	per il pulviscolo atmosferico	per goccioline di liquidi conten. germi nell'aria	per l'acqua potabile	per gli alimenti	per il suolo	per mezzo di animali infetti	per mezzo di animali sani
Tubercolosi .	+++	++ fazzol. tappeti	++	+++	—?	? latte, burro	++ polvere	tuber. delle vacche	mosche ?
Polmonite . .	+	+	—	+++	—	—	—	pappagalli ?	—
Influenza . .	+++	+	?	+++	—	—	—	—	—
Esantemi . .	+++	++	+++ squame della pelle	++ nello stato catarr.	—	—	—	—	—
Difterite . .	+++	++ biancherie giocattoli	+?	+	—	+ latte	—	—	mosche ?
Febbre puerperale . . .	++	++	++	++	—	+ latte	—	—	—
Colera . . .	++	++	—	?	+++	++	—	—	mosche
Tifo . . .	+	++	—	+?	+++	+	—	—	mosche
Dissenteria .	+++	+	—	+?	+++	+	++	+— gatti ?	mosche
Peste . . .	+ polm. pestica	+++	—	+++	—	—	—	+++ topi ?	mosche ? pulci
Malaria . . .	—	—	—	—	—	—	—	+++ zanzare	—
Sifilide . . .	+++	+	+	—	—	—	—	—	—
Tetano . . .	—	—	—	—	—	—	+++	—	—
Carbonchio .	+	+	+	—	—	++ carne di animali	++ polvere del suolo	+++	mosche
Rabbia . . .	—	—	—	—	—	—	—	+++	—

A complemento di quanto abbiamo ora detto sulle vie naturali di infezione, crediamo opportuno aggiungere alcune nozioni sulle *infezioni sperimentali.*

Nelle nostre ricerche di bacteriologia sugli animali di laboratorio, si scelgono varie vie di introduzione dei microbi, cercando di imitare il più possibile quello che avviene a questo proposito in natura. E perciò si introduce il materiale infettante, iniettandolo nelle *vene*, e la sua diffusione nell'organismo avviene allora con grande rapidità: oppure lo si introduce nella *cavità peritoneale* e anche per questa via la diffusione si fa rapida, per il riassorbimento operato dal sistema linfatico. O altrimenti l'infezione si pratica *sottocute,* oppure nella *profondità dei tessuti;* il materiale infettante entra allora di rado direttamente nel sangue, bensì nei linfatici e specialmente nelle ghiandole linfatiche.

Per illustrare sperimentalmente alcuni processi patogenetici di malattie particolari si usano anche altre vie di introduzione delle colture virulente; la *via dello stomaco* dopo neutralizzazione del succo gastrico, la via *dell'intestino* o *della cistifellea* (per la riproduzione delle forme intestinali di tifo e di colera), la via *uretrale* o della *vescica orinaria* (per la riproduzione delle cistiti o delle nefriti ascendenti). In questi casi, per facilitare l'attecchimento dei germi, si usa alterare queste cavità con sostanze irritanti.

Altre vie più raramente usate sono la *via congiuntivale,* la *cavità meningea,* il *condotto uditivo,* la *cavità nasofaringea* e la *trachea.*

III. — Tempo di incubazione.

Dal momento in cui i bacteri patogeni in sufficiente quantità invadono l'organismo, al momento in cui compaiono i primi sintomi (sintomi prodromici) della malattia infettiva, decorre sempre un certo periodo, che si chiama *tempo d'incubazione.* Questo è il tempo, che è necessario ai microrganismi per diffondersi dal punto d'ingresso agli altri tessuti, per vincere i meccanismi di difesa, che l'organismo oppone agli assalitori, e infine per moltiplicarsi ed elaborare veleni in modo tale, da poter produrre fenomeni morbosi bene evidenti.

Il periodo d'incubazione varia nella sua durata a seconda delle diverse malattie, e anche per la stessa malattia a seconda della specie zoologica, della quantità del germe infettante, della via di penetrazione di questo ed infine della disposizione individuale del soggetto infettato, così, per es., qualche osservatore ha stabilito che il tempo di incubazione nel tetano è:

per il topo	8-12 ore
per la cavia	13-18 »
per il coniglio	18-36 »
per il gatto	20-70 »
per il cane	36-48 »
per l'uomo	4 giorni
per il cavallo	5 »

Nell'uomo le diverse malattie infettive hanno un tempo di incubazione molto differente. Questo tempo è:

per il colera	da qualche ora a qualche giorno
per il tifo	7-21 giorni
per la difterite . . .	2-5 »
per la tosse convulsa . .	10-12 »
per la roseola	9-11 »
per la scarlattina . . .	4-7 »
per il vaiuolo . . .	10-14 »
per la gonorrea . . .	2-8 »
per la sifilide	21 »
per la rabbia	30-40 »

IV. — Propagazione dei morbi infettivi. — Epidemie.

Riguardo al modo di origine delle malattie microbiche, al modo cioè, con cui l'uomo e gli animali si infettano, possiamo dividere le malattie infettive, seguendo antiche denominazioni, in due categorie: malattie *contagiose* e malattie *miasmatiche*. Malattie *contagiose* si chiamano quelle in cui il microrganismo infettante deve passare direttamente da un ammalato ad un sano: tali sono, per esempio, la sifilide e la blenorragia.

Malattie *miasmatiche* sono quelle che l'uomo o gli animali acquistano, rimanendo in una località ove vivono o si sviluppano germi patogeni. La parola *miasma* ha un'origine antichissima e significava primitivamente un fluido o un gas venefico, che si credeva svilupparsi in quelle località, ove gli uomini si ammalavano d'una data malattia. Come si vede subito il concetto di miasma si può conservare, quando, con questa parola, si comprendano microrganismi patogeni.

Nelle vere malattie miasmatiche l'agente patogeno non può passare direttamente da individuo a individuo, ma deve vivere un ciclo della sua vita nell'ambiente; quindi l'organismo che si ammala, acquista i germi patogeni, immediatamente dall'ambiente. Il tipo delle malattie miasmatiche è sempre la malaria, perchè resta limitata a certe località, perchè non è direttamente contagiosa e perchè il germe morbigeno deve passare un ciclo della sua vita fuori dell'uomo (zanzara).

Si parla di *epidemia* quando, nello stesso luogo e nello stesso periodo di tempo, molte persone vengono colpite dalla stessa infezione. In generale nelle epidemie predomina il *contagio*, e si può benissimo riconoscere, come la malattia si trasmetta da individuo a individuo, ma avviene anche che molte persone acquistino i germi dall' ambiente contemporaneamente. Così si sono viste epidemie di tifo svilupparsi tra persone, che bevevano la stessa acqua inquinata.

Le epidemie sono sempre influenzate da fattori climatici e da condizioni locali, per cui si modifica la virulenza dei microrganismi infettanti, il modo di trasmissione e forse anche la resistenza o la recettività delle persone. All'insieme di questi fattori si dava in antico il nome di *genio epidemico*. Le osservazioni fatte in questi ultimi lustri sulle epidemie di peste, hanno fatto vedere, che non basta importare il bacillo della peste in un luogo, perchè ivi si sviluppi un'epidemia.

In generale ogni epidemia sorge e sparisce in un lasso di tempo circoscritto, e vi si può constatare un periodo d'incremento, uno di acme e uno di decrescenza.

L'andamento di una epidemia vien rappresentato con le così dette *curve epidemiche*, che si costruiscono, segnando sulle ascisse i giorni del mese e sulle ordinate il numero dei casi (*curva della morbilità*), e dei morti (*curva della mortalità*).

In certi paesi alcune epidemie acquistano un decorso *ciclico*, ricompaiono cioè in determinati mesi dell' anno. Così adesso, nell' India, si hanno epidemie cicliche di peste, l'acme delle quali corrisponde al gennaio e al febbraio, mentre nell'aprile e nel maggio si ha una grandissima decrescenza. Evidentemente questo decorso ciclico delle epidemie dipende da fattori climatici, che ogni anno si riproducono col volgere delle stagioni.

Si parla di *pandemia*, quando tutti i paesi di un continente vengono, in un dato periodo di tempo, invasi da una stessa infezione.

Sono storiche le pandemie di peste nel Medio Evo, al principio dell'êra moderna, come pure le pandemie coleriche, che si sono avute in Europa all' inizio del secolo scorso. Da ricordarsi è anche la recente pandemia di influenza.

Endemiche si dicono quelle malattie, infettive, di cui si hanno sempre in una località casi isolati (*casi sporadici*) e che soltanto in certi momenti dànno luogo a epidemie circoscritte. Così, per esempio, il tifo e la difterite sono malattie endemiche in Europa, perchè qua e là si hanno alcuni casi di queste malattie e poi esse per qualche tempo scompaiono. Chiamiamo *esotiche* le malattie, che sono endemiche in regioni lontane da noi. Il colera è endemico nell'India; la peste è

endemica nell'Asia centrale. Dai luoghi ove le malattie sono endemiche, i germi possono venir trasportati in paesi normalmente immuni ed allora è possibile lo sviluppo di terribili epidemie.

Nei tempi antichi la difesa contro le epidemie consisteva sovratutto nella chiusura delle vie di comunicazione e nelle quarantene. Oltre a ciò, pur non avendo un concetto preciso del contagio, si avevano mezzi più o meno fantastici di disinfezione e si cercava di distruggere col fuoco i materiali reputati infetti.

Oggi le quarantene hanno perduto ogni importanza, e la difesa contro le epidemie si basa sovratutto sulle conoscenze eziologiche, che possediamo. Regole generali sono le disinfezioni e l'isolamento degli ammalati; regole particolari a ciascuna epidemia riguardano i modi di propagazione dei germi, per es. la distruzione degli insetti trasmettitori nella malaria, nella febbre gialla, nella malattia del sonno, la distruzione dei ratti nella peste, l'isolamento dei portatori nel colera, ecc. Oltre a ciò mezzi efficacissimi di difesa contro le epidemie sono le vaccinazioni preventive, che studieremo nei prossimi capitoli sulla immunità.

V. — Trasmissione delle infezioni dai genitori alla prole.

Per *trasmissione ereditaria* delle malattie infettive s'intende il trasporto dei germi patogeni dai genitori alla prole, prima della nascita.

Rigorosamente parlando però, nella trasmissione delle malattie infettive non si tratta di una eredità nel senso scientifico, poichè non si può ammettere, che i prodotti morbigeni acquisiti si trasmettano con un meccanismo identico a quello, che seguono i caratteri fisiologici, per i quali è la *sostanza ereditaria* delle cellule germinative, che li trasfonde direttamente dai genitori ai figli.

Si ammette che vi siano *due forme* nettamente distinte di trasmissione dei microbi infettivi: quella *placentare* e quella *germinale* (Lubarsch). Nella prima il germe morbigeno passerebbe, dalla madre al feto, attraverso la placenta, quasi processo metastatico in un altro organismo: nella seconda l'elemento infettante si trasmetterebbe nel momento della fecondazione per mezzo dell' uovo o dello sperma, e quindi con la mediazione delle cellule sessuali, senza però che i batteri o le loro spore o i veleni da essi elaborati si uniscano con la sostanza ereditaria delle cellule stesse.

Distinguiamo anzitutto i casi, in cui si tratta di *malattie acute*, che son trasmesse dai genitori alla prole, dai casi in cui si tratta di malattie croniche.

Si può affermare subito che *il padre affetto da una malattia acuta*, anche se capace di generare, non può trasmettere i germi patogeni da cui è invaso, al figlio che nascerà. Esso può tutto al più contaminare la madre e questa a sua volta può infettare il prodotto del concepimento. Potrebbe però anche darsi che lo spermatozoo paterno, alquanto alterato dai veleni bacterici circolanti nel sangue del generatore, producesse un essere più debole o mal confermato. Ciò starebbe in accordo con gli esperimenti dei fratelli Hetrewig, che, negli animali inferiori, videro svilupparsi embrioni anormali da uovi e spermatozoi leggermente intossicati con certi veleni (narcotici, alcaloidi, ecc).

Se la madre è infetta, allora può aver luogo la *trasmissione placentare* dei germi patogeni al feto. Ciò è stato constatato in un gran numero di casi nell'uomo e negli animali. È vero che, dagli esperimenti di Wolft sulle cavie e sulle coniglie gravide, infettate col bacillo del carbonchio, risulterebbe che, in condizioni normali la placenta non può essere attraversata dai microrganismi; ma si deve tener conto che facilmente il tessuto placentare può alterarsi sotto l'azione delle tossine microbiche, e allora il passaggio dei germi può avere luogo. E così è stato sicuramente dimostrato nella donna il contagio del feto, per la via placentare, in casi di carbonchio, di polmonite, di tifo, di infezioni settiche. Per il còlera le osservazioni sono state contraditorie (Tizzoni, Lustig).

Nelle *malattie croniche* e precisamente nella tubercolosi, nella lebbra, nella sifilide, il fattore eziologico ereditario ha molto maggiore importanza, dal punto di vista clinico ed igienico. Le osservazioni, le esperienze, le discussioni su tale argomento sono infinite e in fondo non hanno servito, che a rendere sempre più oscuro questo complesso problema.

Per tentare di chiarirlo limitiamoci a considerare alcuni casi ed opinioni:

1.° Ciò che si trasmette dai genitori alla prole sarebbe solo la predisposizione verso la malattia, e questa trasmissione si farebbe per la vera via germinale, con plasma ereditario alterato in causa dei veleni microbici, circolanti nel sangue dell'uno o dell' altro genitore. Questa ipotesi bene si adatta alla spiegazione della *tubercolosi ereditaria*, poichè nella tubercolosi tanta importanza ha la predisposizione, e alla prole predisposta non mancano poi certo le occasioni di infettarsi nel decorso ulteriore della vita estrauterina ed adulta. Meno bene si adatta questa ipotesi per i casi di sifilide e di lebbra, nelle quali malattie la predisposizione conta poco e le occasioni di contagio nella vita ulteriore della prole possono mancare. Inoltre nella sifilide ssai spesso il feto nasce già sifilitico.

2.° Se la madre è infetta, si deve ammettere anche per le malattie croniche lo stesso meccanismo del contagio per la via placentare di cui abbiamo sopra parlato. Infatti le osservazioni sulle donne, fatte dallo Charrin, dal Birsch-Hirschfeld e dallo Schmorl, dal Lehmann e da altri, dimostrano luminosamente, che l'infezione placentare col bacillo della tubercolosi è tutt'altro che rara, e che si è verificata nella tubercolosi miliare acuta e in quella cronica. Soltanto quando vi sia l'infezione tubercolare della placenta, i bacilli si ritrovano nel feto: in scarso numero nei vasi sanguigni fetali, più abbondanti nei vasi e nei gangli linfatici; il che trova riscontro nella frequenza della tubercolosi ghiandolare nella prima infanzia.

Nei bovini il passaggio intrauterino della tubercolosi è abbastanza frequente, e in molti organi fetali si può riconoscere l'agente infettivo (Csokor, Bang, Nocard). Il Maffucci trovò anzi nel feto i bacilli tubercolari, solo poche ore dopo che egli li aveva iniettati nella vena giugulare della madre.

Anche per la sifilide l'infezione per la via placentare è sicuramente dimostrata.

3.° Se è il padre che è infetto, può anzitutto darsi il caso che egli, o con lo sperma o per altra via, infetti dapprima la madre e così si ritorna al caso precedente; ovvero, secondo alcuni, può darsi che qualche spermatozoo sia carico di uno o più microrganismi infettanti e li trasporti seco nell'uovo, da cui dunque si svilupperebbe un feto già colpito da infezione.

A sostegno di questa ipotesi molti autori si occuparono di cercare germi patogeni nello sperma di individui ammalati, e sembra che relativamente frequenti siano stati i reperti positivi (Jani, Maffucci, Gärtner, Cavagni per la tubercolosi e Finger e Landsteiner, che però non riuscirono a vedere direttamente la spirochete, per la sifilide) Tuttavia questi reperti non hanno un significato decisivo, perchè resta ancora da dimostrare che uno spermatozoo infetto sia anche atto alla fecondazione.

VI. — Eliminazione dei bacteri patogeni dall'organismo.

I microrganismi e i loro prodotti tossici possono essere per diverse vie eliminati dall'organismo ammalato, e la conoscenza di queste è molto importante, sia perchè i secreti e gli escreti, con cui i microbi vengono espulsi, rappresentano altrettante sorgenti d'infezione, sia perchè l'eliminazione dei germi può, in certi casi, essere di grande utilità per facilitare il processo di guarigione.

L'*eliminazione dei microrganismi patogeni* ha luogo o *direttamente* dal focolaio ammalato, mediante i prodotti patologici formati in esso, oppure *indirettamente*, coll'intermediario della via sanguigna, per mezzo dei secreti ed escreti normali del corpo.

Nel *primo caso* occorre che il focolaio morboso sia in comunicazione diretta coll'esterno, e ciò accade nei processi infettivi delle mucose (congiuntivale, nasale, boccale, faringea, intestinale, delle vie respiratorie, delle vie genitali, ecc.): in questi casi i prodotti morbosi, che si formano alla superficie delle mucose, vengono eliminati per le aperture naturali. Altre volte il focolaio è situato negli strati più profondi del tessuto e si deve aprire, ulcerandosi, alla superficie della pelle o delle mucose, perchè l'eliminazione dei germi sia possibile. Talvolta, per la sua speciale ubicazione, il focolaio si apre l'uscita in una cavità sierosa e simili casi sono spesso seguiti dall'esito letale.

Abbiamo detto altrove, che talvolta l'eliminazione dei germi può rappresentare un processo favorevole alla guarigione: questa avviene allorchè l'eliminazione dei microrganismi coi prodotti patologici, si fa interamente e per la strada più breve. E molto spesso noi cerchiamo di ottenere ciò artificialmente, mediante l' incisione delle raccolte purulente. Altre volte però, mediante l' eliminazione dei germi patogeni dal corpo, sorge una nuova infezione in altri organi. Così spesso è dato osservare una laringite tubercolare in ammalati affetti da tubercolosi polmonare, che espettorano numerosi bacilli specifici.

L'*eliminazione indiretta* dei microrganismi per mezzo dei secreti ed escreti normali del corpo, può verificarsi solo, quando i germi patobeni dal focolaio morboso siano giunti nel circolo sanguigno (bacteriemia) e riescano poi a superare la barriera degli epiteli ghiandolari. Su questo argomento sono stati fatti molti esperimenti e principalmente si è studiato il passaggio dei bacteri dal sangue nelle orine, attraverso i reni.

Ora mentre alcuni (Longard, Maffucci e Trambusti ed altri) sono d'opinione, che il rene normale lasci passare i germi che circolano col sangue, Wyssokowitsch, Cagnetto e Tessaro e altri credono, che una eliminazione dei germi patogeni per i reni intatti non sia possibile anche quando si iniettino in circolo grandi quantità di microbi. L'eliminazione invece si verifica quando, per opera degli agenti infettanti e più particolarmente dei loro prodotti tossici, alcuni costituenti del parenchima renale hanno subìto alterazioni patologiche. Queste alterazioni possono essere anche minime, ma debbono esistere in ogni caso, e, solo ammettendo la presenza di esse, è spiegabile il

fatto, riscontrato da Biedl e Kraus, dal Pawlowsky e da altri, che già dopo 5-12 ore dalla iniezione in circolo di germi patogeni, questi possono essere ritrovati nelle orine, raccolte dagli ureteri, orine che non contenevano ancora nè albumina, nè sangue. Una forte diuresi pare che favorisca l'eliminazione dei bacteri pei reni (Biedl e Kraus).

Che la eliminazione dei germi specifici per le *orine* abbia luogo anche in varie infezioni naturali dell'uomo e degli animali (carbonchio, tubercolosi, morva) è stato provato dalle osservazioni di Philippovicz, di Pernice e Scagliosi e di altri: anche nei casi gravi di peste l'orina contiene bacilli pestigeni. È noto inoltre, per le ricerche di molti osservatori (Richardson, Rostocki, Lartigan, Petruschky ed altri), che in un gran numero di casi il bacillo del tifo viene eliminato colle orine.

Tanto le ricerche sugli animali, quanto l'osservazione clinica hanno dimostrato che, anche per le *vie biliari* possono passare germi patogeni; infatti questi furono riscontrati nella bile in diverse infezioni da Maffucci e Trambusti, da Scagliosi e Pernice, da Fütterer, da Pawlowsky e da altri.

È dubbio il passaggio per le vie biliari del b. del carbonchio, del b. della morva, e del diplococco di Fränkel (Trambusti e Maffucci, Bernabei); invece ciò è frequentissimo per il b. tifogeno e per il paratifo.

La *mucosa intestinale* rappresenta una via importante di eliminazione per quei germi, che esercitano su di essa il loro potere patogeno (b. tifogeno, bacterium coli, colera).

È noto che, per mezzo della *saliva*, viene abbondantemente eliminato il *virus rabico:* mentre ricerche di Calvello, di Biedl o Kraus sulla eliminazione di bacteri per questa via, come pure per le *ghiandole lacrimali*, dettero risultati negativi.

I casi positivi, che secondo alcuni deporrebbero in favore della eliminazione dei germi patogeni per il *sudore*, sono suscettibili di obbiezioni.

Le ricerche praticate dal Trinci, dal Roger e Garnier e da altri dimostrano, che alcuni germi patogeni possono dal sangue passare nel *latte* e con questo venire eliminati dall'organismo.

Col latte di donna malata si eliminano talora, in condizioni speciali, il b. della tubercolosi. e quello del tifo; e così avviene nella vacca affetta anche da lievi forme di tubercolosi.

I microrganismi, che, per le varie vie sopraccennate, sono eliminati dall'organismo infermo rappresentano, come si è già detto ripetutamente, un pericolo di autoinfezioni secondarie, o di contagio per altre persone, poichè conservano ben spesso la loro virulenza.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

Sui bacteri patogeni nel mondo esterno, vedi i già citati manuali di bacteriologia.

Sulle vie di penetrazione dei bacteri nell'organismo, vedi :

KOLLE, *Zeitschr. f. Hyg.*, vol. 36, 1901.
OTTOLENGHI, *Acc. dei fisiocritici di Siena*, 1911, n. 7.
LOOS, *Zeitschr. f. klin. Med.*, vol. 58.
AFANASSIEFF, *Centr. f. allg. Path.*, vol. 7, p. 456.
PAWLESKY, *Zeitschr. f. Hyg.*, vol. 62, 1909, f. 3.
SERTINI, *Riforma medica*, 1890.
CLEMENTI, *Sperimentale*, 1909, f. 5.
DE BLASI, *Riforma Medica*, 1889.
DOLGANOFF e SOKOLOFF, *Arch. f. Augenheilkunde.*, vol. 47, p. 361, 1904.
PES e GRADENIGO, *Giornale della R. Acc. di Torino*, 1895, f. 7.
CONRADI, *Deutsche Med. Woch.*, 1907, p. 1684.
NOGARD e KAUFMANN, *Semaine médicale*, 1895, n. 24.
KLIMENKO, *Zeitschr. f. Hyg.*, vol, 48, f. 1, 1904.
TIBERTI, *Sperimentale*, 1911.
DÖDLERLEIN, *Deutsche Med. Wochenschr*, 1895, p. 157.
MENZE e KRÖNIG, *Bakteriologie der weiblichen Genitalorgane*, Lipsia 1897.

Sugli insetti trasmettitori di malattie, vedi :

GUIART, *Les parasites inoculateurs des maladies*, Paris 1911.
CARAZZI, *Parassitologia animale*, Soc. Ed. Lib., Milano.
KLEINE, *Deutsche. Med. Woch.* 1909.
LAVERAN e MESNIL, *Trypanosomes et trypanonosomiases*, Paris 1904.
GRASSI, *Mem. della Soc. ital. delle Scienze.* Serie III, vol. 14, 1907.
CASTELLARI e CHALMERS, *Manual of trop. Med.*, Londra 1913.
PALDROCK, *Gaz. méd. russe.* XX, p. 1361, 1913.
SCORDO, *Centr. f. Bakt.*, LXX, p. 307, 1913.
SCORIO, *Centr. f. Bakt.*, LXX, p. 36, 1913.

Sulla trasmissione delle malattie infettive dai genitori alla prole, vedi :

LUSTIG, *Zeitschr. f. Hygiene*, vol. I.
VITANZA, *La Riforma medica*, 1890.
BAUMGARTEN, *Arbeiten aus dem Tübingen Instit.*, vol. I. *Lehrbuch der Mykopathologie*, vol. II, 1891.
LUBARSCH, *Ergebnisse der allg. Pathologie*, 1896.
MAFFUCCI, *Rivista internaz.*, Napoli 1887. — *Riforma medica*, 1889. — *Policlinico*, 1894. — *Accademia dei Lincei*, 1901-1902. — *Rivista Critica di Clinica Medica*, 1902, n. 7 e 8.
KUESS, *De la hérédité parasitaire de la tuberculose*, Paris, 1898 (pubblicazione riassuntiva e completa sull'eredità dei morbi infettivi e specialmente della tubercolosi).
PERTICK, *Ergebnisse d. allg. Pathologie*, Wiesbaden, 1904 (contiene una grande quantità di ricordi bibliografici sulla tubercolosi ereditaria, ecc.).

Sull'eliminazione dei bacteri patogeni dall'organismo ammalato, vedi;

LEITZ, *Fortschritte der Medicin*, 1886.
TRAMBUSTI e MAFFUCCI, *Rivista intern.*, Napoli 1886.
PERNICE e SCAGLIOSI, *Deutsch. med. Woch.*, 1892.
CAVAZZANI, *Centralbl. f. allg. Path.*, 1893.
BIELD u. KRAUS, *Arch. f. exper. Path.*, vol. 37.
KLECKI, *Arch. f. exp. Pathol.*, 1897.
CAGNETTO e TESSARO, *Ziegler's Beiträge*, 1904, 3 fasc.
WYSSOKOWITSCH, *Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskr.*, vol. 59.
QUEIROLO, *Deutsche med. Woch.*, 1891,
DI MATTEI, *Archivio per le scienze mediche*, 1888.
BRUNNER, *Berlin. klin. Woch.*, 1891.
KRIKLIWY, *Wratsch*, 1896.
BENARBEI, *Atti Accad. med. di Roma*, 1890.
CORRADO, *Atti Accademia med. di Roma*, 1891.
STÜHLEN, *Thiermed. Vorträge*, Leipzig 1895.
TRINCI, *Lo Sperimentale*, 1897.
LAWRENCE, *Lancet*, 2 ott. 1909.

B. — Immunità, fenomeni immunitari e reazioni diagnostiche.

È necessario un breve commento a questo titolo che sembra racchiudere cose tra loro diverse.

Il significato della parola *immunità* è ormai troppo comune perchè abbia bisogno di spiegazioni. Essa serve ad indicare uno stato di resistenza o di difesa dell'organismo verso i parassiti invasori, in modo che, all'introduzione di questi, non sussegue la malattia. L'immunità naturale verso alcune infezioni fu riconosciuta anche dai medici più antichi, quando non esistevano che oscure e poco diffuse nozioni intorno al contagio vivo.

Ma lo sviluppo scientifico della dottrina sull'immunità non è cominciato, se non con lo studio delle infezioni, prodotte da microrganismi vegetali, ed è per questa ragione che i capitoli sull'immunità appartengono essenzialmente alla bacteriologia.

Dopo questo periodo iniziale, gli esperimenti e gli studi, prima ristretti alla patologia delle infezioni bacteriche, hanno sconfinato assai da questo campo e si è visto con meraviglia, che i meccanismi di difesa degli organismi contro i bacteri non sono, per così dire, che casi particolari, di proprietà biologiche generalissime. Lo studio adunque dei così detti *fenomeni immunitari* (poichè si è creduto opportuno conservare sempre questo nome) si è irradiato in direzioni diverse, che poco o nulla hanno più che fare con il fenomeno originale dell'immunità antibacterica.

Alcuni di questi fenomeni immunitari hanno assunto un'importanza grandissima come *reazioni diagnostiche biologiche:* esse servono per farci riconoscere molti stati morbosi ed hanno anche applicazioni pratiche per l'igiene e per la medicina legale. Di queste reazioni tratteremo separatamente, in un breve capitolo, dopo che avremo considerato i sieri specifici, e l'anafilassi.

Infine notiamo che è necessario cominciare i capitoli sull'immunità con il fatto opposto ad essa, vale a dire con la *predisposizione.* Di ciò è palese la ragione, se si pensa che predisposizione e immunità non sono che due aspetti, negativo l'uno, positivo l'altro, degli stessi fenomeni.

CAPITOLO I.

La predisposizione alle malattie infettive.

I. — La predisposizione congenita.

La presenza o la penetrazione di microrganismi patogeni, nel corpo umano od animale, non sono cause sufficienti per lo sviluppo di una malattia infettiva; a determinare questa occorre un altro fattore non meno importante: la *predisposizione.*

Per predisposizione s'intende infatti la capacità, che un organismo possiede od acquista, di ammalare di una determinata malattia infettiva.

Molte delle condizioni atte a determinare la predisposizione vennero stabilite dalla patologia sperimentale: altre vennero definite con l'aiuto efficace di dati anatomici, clinici e statistici.

La *predisposizione naturale* o *congenita* è un carattere di razza o individuale, che ha certamente un origine ereditaria. Come già si è visto a pag. 121, certe razze sono più di altre sottoposte ad alcune malattie.

In generale i microrganismi, che riescono patogeni per i *vertebrati,* non lo sono per gli *invertebrati* e viceversa.

Tra i vertebrati esistono, per rapporto alle disposizioni verso le malattie infettive, grandi differenze, a seconda che si tratta di *omeiotermi* o di *poichilotermi.*

Poche malattie, proprie di animali a sangue caldo, possono trasmettersi ad anfibi, rettili e pesci; ciò però qualche volta riesce, se si tengono questi vertebrali inferiori alla temp. di 37°. Reciprocamente

il b. ranicida (Ernst), il microrganismo della peste delle trote (Emmerich e Weibel) sono innocui per i mammiferi.

Le malattie infettive, che più di frequente colpiscono i *mammiferi*, sono rare tra gli *uccelli*; raramente questi ultimi sono disposti ad ammalarsi di carbonchio; la tubercolosi dei mammiferi è diversa da quella degli uccelli.

Anche nella classe dei mammiferi le varie specie sono differentemente predisposte verso la stessa infezione. Per esempio i giovani bufali sono meno facilmente tubercolizzabili dei comuni vitelli; i porci dell'Yorkshire sono più resistenti degli altri al mal rosso dei suini. Ma si hanno esempi ancor più dimostrativi: le cavie e i topolini bianchi sono sensibilissimi verso il carbonchio e muoiono per la iniezione di pochi bacilli, i conigli sono più resistenti e non si ammalano se non dopo il trattamento con forti dosi di coltura, e i cani sono al tutto immuni da questa infezione.

Per il bacillo dei colera dei polli, i topi e i conigli sono molto sensibili, le cavie ed i cani invece non si ammalano, anche se trattati con molto materiale di coltura, virulentissimo.

Sono state notate differenze anche tra varietà della stessa specie: i ratti bianchi non sono che una varietà albina dei topi delle chiaviche, eppure mentre i primi sono sensibili al carbonchio, i secondi non lo sono affatto.

Anche i vari individui di una medesima razza, hanno un diverso grado di disposizione e di immunità, di fronte alle malattie infettive. Così si comprende, come nel decorso di alcune epidemie, certe persone si ammalano subito, mentre altre resistono anche se si espongono ripetutamente al contagio.

Il fatto ha anche una riprova sperimentale: di più conigli sperimentalmente infetti col carbonchio, per es., alcuni muoiono prima, altri dopo, altri si mantengono in vita, pur essendo costante la dose e la qualità della iniezione.

Dal punto di vista pratico, la nozione della differente predisposizione individuale ha un valore grandissimo: infatti se esistono quadri clinici, lesioni anatomiche, esiti diversi di una malattia, lo si deve alla varietà della disposizione individuale di fronte all'agente specifico patogeno.

La predisposizione non è eguale e costante nollo stesso individuo in qualsiasi tempo, poichè mutabili sono le condizioni del ricambio materiale delle cellule, che compongono i nostri tessuti, mutabile è la struttura fisica dei tessuti stessi, e variabili sono pure tanti altri fattori del nostro organismo. Gli organismi giovani sono spesso

sensibili per una infezione, che è innocua per gli adulti. Così i colombi giovani si lasciano facilmente infettare col carbonchio, mentre gli adulti sono refrattari. Inoltre sappiamo, che i fanciulli sono, più degli adulti, sottoposti alle malattie esantematiche, e che questi morbi infettivi, come pure la difterite, il colera, il morbillo e la scarlattina, sono piuttosto rari nei lattanti. Tuttavia si deve notare, che ancora non sappiamo, se questo fenomeno dipenda realmente da una minore disposizione ad ammalare, oppure da una minore possibilità d'infezione in quest'età per il metodo di vita, che espone meno al pericolo della penetrazione del *virus*. In appoggio di quest'ultima ipotesi sta l'affermazione, che la difterite, la quale si trasmette per contatti impuri dalla bocca (balocchi, mani sudice o altro), è rara nei lattanti, mentre in questi è più frequente la pertosse, che si propaga molto probabilmente coll'aria.

II. — La predisposizione acquisita.

La predisposizione può acquistarsi per diverse ragioni, cioè può un organismo, prima, per razza o per condizioni individuali, refrattario, divenire suscettibile di una data infezione.

I fattori capaci di predisporre l'uomo o gli animali alle varie infezioni sono molteplici e diversi.

La *fame* è certamente uno di tali fattori e dei principali. Oltre gli esperimenti del Canalis e del Morpurgo sui colombi e su altri animali che, pur essendo di natura poco sensibili al carbonchio, ammalarono di questa infezione se tenuti a digiuno, si hanno a questo riguardo le osservazioni fatte alla fine del secolo scorso in India, dove il flagello della fame fu causa, che maggiormente infierissero la peste, il colera, il vaiuolo ed altri morbi infettivi, e le osservazioni più recenti fatte negli imperi centrali, durante la guerra, poichè si vide un aumento straordinario della mortalità per infezioni in causa del cibo scarso e malsano.

Anche la *fatica fisica* vale come uno di tali fattori predisponenti, poichè per essa diminuisce ogni specie di resistenza. La *privazione dell'acqua* ha identico effetto.

Il *raffreddamento* ha pure una considerevole importanza nell'eziologia delle malattie infettive; le basse temperature predispongono i polli alla infezione carbonchiosa (Pasteur, Wagner), i conigli alla polmonite. Gli innalzamenti della temperatura rendono suscettibili alcuni animali (topi, cavie) alla tubercolosi dei polli (Fermi e Salsano) È da notarsi però, che da queste osservazioni sugli animali da esperimento non conviene trarre conclusioni assolute per l'uomo.

Le *depressioni psichiche prolungate*, in cui si alterano le condizioni del ricambio del sistema nervoso, rappresentano un importante momento di predisposizione per le infezioni.

Alcuni *gas* velenosi determinano una diminuzione della resistenza dell'organismo, naturalmente immune per alcune infezioni, altre volte sono causa di un più rapido decorso di queste (Di Mattei).

I *veleni* del sistema nervoso, come l'alcool, il curaro, il cloralio, il cloroformio, l'etere, diminuiscono la forza di resistenza dell'organismo.

La *diminuita attività cellulare* di alcuni organi, quali il cuore, il fegato, il rene, la milza, le ghiandole linfatiche, il midollo osseo, la tiroide e le capsule surrenali, può essere sicuramente una causa predisponente per molte infezioni microbiche.

Un'altra causa predisponente è la *deficienza di organi importanti*, che funzionano come modificatori e regolatori del ricambio materiale o della composizione del sangue: vediamo infatti, che, negli animali, l'estirpazione del pancreas, delle ghiandole salivali, della milza, della tiroide, del rene, diminuiscono temporaneamente il potere di rèsistenza dell'organismo.

Le *alterazioni del ricambio materiale* sono momenti importantissimi per l'aumento della predisposizione.

Nelle *donne gravide* le malattie contagiose sono più frequenti che fra le donne in stato normale, e ciò fu specialmente posto in evidenza durante alcune epidemie coleriche (Lustig, Rossbach) ed ora nella pandemia di influenza. Il diabete rende disposto l'organismo all'infezione tubercolare, alle suppurazioni, ecc.: nel diabete sperimentale da florizina o da estirpazione del pancreas il fatto è ancor più evidente (Leo), poichè è probabile che lo zucchero, che circola col sangue, sia un buon elemento di nutrizione per i bacteri.

Le *malattie generali* hanno una importanza non secondaria nella predisposizione. Il Lubarsch dimostrò, che le *anemie* rendono l'individuo sensibile verso quelle malattie (carbonchio, colera dei polli), che provocano di per sè una diminuzione dei corpuscoli rossi del sangue; e i corpuscoli rossi distrutti sono un ottimo materiale di nutrizione pei batteri (Buchner, Lubarsch). Gli anemici, come è noto, vanno più, che altri soggetti a suppurazioni, le quali ben di frequente si diffondono in tutto l'organismo. Il Gottstein pure è d'opinione, che la distruzione dei corpuscoli rossi sia un ottimo fattore per la formazione di setticemie secondarie, e crede che, anche nell'uomo, queste siano sempre precedute da una distruzione degli eritrociti. Il Mya e il Sanarelli, dopo aver distrutto coll' acetilfenilidrazina molti corpuscoli rossi nei topi e nei colombi, s'avvidero ch'essi più facilmente soccombevano al

carbonchio; e con tale procedimento si può influire anche sulla infezione pneumonica. Similmente, se diminuisce l'*alcalinità del sangue,* aumenta la disposizione verso alcune infezioni.

Il Grawitz e il De Barry affermano, che i cocchi piogeni possano determinare una suppurazione, solo quando sia lesa la funzione di riassorbimento dei tessuti, o vi sia una lesione chimica, la quale faciliti la loro proliferazione. Dai loro esperimenti risulterebbe infatti, che i tessuti dei cani e dei conigli uccidono tali microbi fin tanto ch'essi si mantengono normali; quando vengano intaccati dai prodotti tossici dei piogeni, o da altre sostanze (olio di croton, ammoniaca), allora appare la suppurazione. Analogamente avverrebbe per l'uomo, che, più di questi animali, è sensibile ai piogeni.

Per influenze diverse può stabilirsi la *predisposizione locale.* Così i traumi, anche se non comprendono lesioni di continuo dei tegumenti, possono determinare lo sviluppo di lesioni localizzate, come tubercolosi circoscritte, osteomieliti, ecc. In questi casi bisogna ammettere, che, nella regione colpita, i microrganismi esistessero già, ma in uno stato di vita latente, e che il trauma, indebolendo i mezzi di difesa dei tessuti colpiti, risvegli le attività moltiplicatrici e patogene dei germi.

È stato pure constatato, che microrganismi attenuati possono circolare nel sangue di un animale, senza produrre manifestazioni morbose localizzate, e che poi queste manifestazioni compaiono (ascessi, focolai necrotici, ecc.), quando si producano nell'animale lesioni traumatiche o disturbi circolatori in certe parti del corpo.

Le energie di resistenza di alcuni singoli tessuti diminuiscono a causa dei disturbi circolatori, prodotti da *lesioni d'innervazione:* così almeno si verificò anche sperimentalmente nelle lesioni dei nervi renali (Trambusti), dello sciatico (Charrin, Ruffer), del vago (Lustig).

È noto anche, che l'attecchimento dei microrganismi patogeni (piogeni, b. del tetano) avviene più facilmente nelle lesioni di continuo, in cui vi è distruzione di tessuti, come nelle ferite lacero-contuse; e alcuni affermano perfino, che l'uso irrazionale e malfatto degli antisettici, nel trattamento delle ferite, può predisporre alla infezione di queste, poichè può darsi, che l'antisettico non giunga a uccidere tutti i germi e da altra parte indebolisca i mezzi di difesa delle cellule nel tessuto leso.

Le compressioni aumentano pure la disposizlone locale alle infezioni; ecco perchè i decubiti si trasformano con tanta facilità in piaghe purulente.

Il ristagno dei prodotti della secrezione nelle ghiandole, nei con-

dotti escretori, nelle cavità destinate a raccogliere questi prodotti è pure una causa di predisposizione. Così si hanno i foruncoli per il ristagno dei materiali sebacei, così le mastiti per il ristagno del latte, così le cistiti per impedimenti alla minzione.

Sulle ragioni intime della predisposizione congenita o acquisita, generale o locale, non possiamo dire che questo, che cioè essa risulta dalla mancanza, dalla insufficienza o dall'indebolimento dei mezzi naturali di difesa, che gli organismi posseggono contro i germi patogeni. È dunque dagli studi sull'immunità, che risulterà il modo, con cui la predisposizione si stabilisce, e vedremo allora quali sono le proprietà difensive che si affievoliscono o si annullano, quando un animale diviene suscettibile per una qualche malattia.

III. — La teoria delle aggressine.

Dobbiamo ora accennare ad un argomento, che strettamente si riconnette con i meccanismi della predisposizione. Si è riconosciuto, che i bacteri stessi posseggono capacità predisponenti di fronte agli organismi che assalgano: essi possono cioè diminuire la resistenza dei tessuti, producendo sostanze, che hanno ricevuto il nome di *aggressine*.

Bouchard è stato il primo a parlare di *sostanze che favoriscono la infezione;* Kruse le ha poi chiamate *sostanze aggressive* o *lisine* e furono in seguito studiate da Charrin e Ruffer per il piocianeo, da Roger e Courmont per gli stafilococchi, da Bouchard, Arloing e Courmont per il carbonchio.

La dottrina delle aggressine è stata basata da Bail e dalla sua scuola (Weil, Kikuchi, Salus) sulla osservazione di numerosi fatti, di cui il principale è il seguente:

Se si inoculano nel peritoneo di una cavia grandi quantità di una coltura di carbonchio o di tifo o di colera e, dopo la morte dell'animale, si raccoglie tutto l'essudato, che si è formato nella cavità peritoneale, e si centrifuga in modo da separare completamente la parte corpuscolare dalla liquida, questa ultima ha la proprietà di agevolare l'azione patogena del bacillo del carbonchio, del tifo e rispettivamente del colera.

Inoculando difatti in una cavia una dose submortale di carbonchio, di tifo o di colera, contemporaneamente ad una piccola quantità del liquido peritoneale, preparato come sopra si è detto, la cavia muore assai presto, come se fosse inoculata con una dose mortale dei germi.

In base a queste osservazioni il Bail ammise, che i bacteri patogeni siano capaci di produrre nell' organismo animale sostanze speciali, le

quali sarebbero dotate della proprietà di agevolare l'azione nociva dei bacteri, paralizzando o annullando i poteri bactericidi, che i leucociti posseggono.

Queste sostanze, le *aggressine,* agirebbero esclusivamente sui leucociti, poichè nella cavità peritoneale delle cavie, inoculate contemporaneamente con culture di tifo o di colera e con il liquido peritoneale contenente aggressine, non si manifesta alcun processo di fagocitosi.

I caratteri biologici delle aggressine sono, secondo Bail, questi:

1.° Esse vengono formate dai germi patogeni, esclusivamente nell'organismo vivente.

2.° Agiscono sui leucociti, paralizzando la loro proprietà fagocitaria.

3.° Non provocano mai bacteriolisi.

4.° Sono specifiche.

5.° Sono capaci di provocare nel sangue di animali trattati con esse, la comparsa di sostanze con proprietà antagonistiche, sostanze che il Bail chiamò *antiaggressine.*

A questa dottrina sono statc fatte numerose obbiezioni, in ispecie per opera del Wassermann, il quale, pure riconoscendo esatti i fatti fondamentali osservati dal Bail, non crede che le aggressine siano sostanze nuove, in quanto che esse non verrebbero elaborate dai germi patogeni, esclusivamente quando questi si trovano nell'organismo animale, ma si potrebbero facilmente isolare dagli stessi batteri *in vitro,* mediante prolungata estrazione con acqua distillata.

Le ricerhe di Wassermann sono state confermate da altri osservatori e si possono quindi distinguere due specie di aggressine: *naturali e artificiali;* le prime sono quelle che il Bail afferma che si producono nell'animale in preda all'infezione; le seconde, preparate e studiate, oltre che da Wassermann, anche da Citron, da Richard e Strong, da Pane, hanno una diretta origine bacterica e si distinguono dalle naturali per la minore intensità, con cui si svolge la loro azione paralizzante sui fagociti. Ma queste in fondo non differiscono dalle tossine endocellulari (Sauerbeck e Dörr).

IV. — Anergia e predisposizione.

La spiegazione generica della predisposizione congenita ed acquisita, generale e locale, risulta dalla mancanza, dall'insufficienza o dall'indebolimento dei mezzi di difesa, che gli organismi posseggono contro i germi patogeni. Questi mezzi di difesa si troveranno descritti e di-

scussi nei prossimi capitoli sull'immunità e sulle reazioni immunitarie che si ricollegano alla formazione degli anticorpi. Sarà bene che il lettore si renda padrone di questi capitoli, prima di procedere sul presente argomento, che è l'oggetto d'una importante teoria della predisposizione, la quale è ancora sul nascere e che tende a spiegarci molti fenomeni patogenetici della malattia infettiva. È questa la dottrina dell'*anergia*.

Con tale parola indichiamo, secondo von Pirquet, una incapacità temporanea dell'organismo a produrre anticorpi. Questo autore fu il primo ad osservare, che, durante l'evoluzione della roseola, diveniva negativa la cutireazione tubercolare in individui sicuramente tubercolosi e la reazione riappariva dopo la guarigione dell'esantema.

Come vedremo più tardi, la cutireazione si fonda sul fatto, che un individuo, malato di una determinata infezione, possiede anticorpi specifici contro gli agenti di questa infezione, i quali gli conferiscono una maggiore sensibilità (anafilassi) verso gli agenti medesimi. Perciò un tubercoloso *reagisce* alla iniezione del veleno tubercolare; se la reaziono manca è segno che mancano i suddetti anticorpi sensibilizzanti: la roseola sospende la reazione in quanto fa scomparire questi anticorpi.

Netter ha dimostrato anche, che l'anergia morbillosa si può mettere in evidenza, servendosi del vaccino jenneriano, se l'individuo affetto da morbillo era stato vaccinato. Nelle persone normali ben vaccinate, una nuova inoculazione provoca una lieve e rapida reazione cutanea nel punto della inoculazione stessa (*reazione allergica*), dovuta all'esistenza di anticorpi variolici. Nei morbillosi manca questa reazione perchè mancano questi anticorpi. Nella scarlattina l'anergia è meno frequente: tuttavia circa un terzo dei scarlattinosi sono in stato anergico (Netter e Porak).

Debre, in questo ordine d'idee, ha sperimentato sull'influenza e ha constatato, che in un grande numero di ammalati d'influenza vi è uno stato d'anergia.

Vi sono dunque delle malattie, e in genere si tratta di malattie prodotte da virus sconosciuti, nelle quali scompare dall'organismo infetto la capacità di produrre anticorpi. Con la mancanza degli anticorpi cessano i più validi mezzi di difesa contro i bacteri, e allora si assiste al fenomeno che bacteri, che erano ospiti innocui, perchè non riuscivano a svilupparsi nell'organismo e, se vi penetravano, erano subito distrutti, possono ora invadere il sangue ed i tessuti e produrre quelle infezioni associate o secondarie, che sono tanto gravi, e finiscono col superare la violenza del virus, che fu la causa prima della malattia.

Gli anticorpi, che scompaiono in questi stati morbosi, sono o anticorpi bacteriolitici naturali o specifici, ovvero, molto più probabilmente, sono quelle sostanze che favoriscono la fagocitosi e che, come vedremo nel prossimo capitolo, si chiamano opsonine e bacteriotropine. Cessa allora questo mezzo validissimo di difesa, e i bacteri, che riescono a penetrare nel sangue e nei tessuti, possono abbondantemente moltiplicarvisi.

Le infezioni, che producono stati d'anergia e che perciò sono assai spesso accompagnate o susseguite da altre infezioni bacteriche, sono parecchie; in genere come sopra si è detto, si tratta di malattie da virus poco noti o conosciuti.

Le infezioni secondarie sono in genere tanto frequenti, da ingenerare l'errore di considerare i bacteri secondari come i veri agenti eziologici della malattia primitiva. Questi bacteri secondari possono essere diversi nei differenti casi.

Così accade negli esantemi già ricordati e specialmente nella scarlattina, in cui molto spesso sono stati trovati cocchi patogeni e sono stati ritenuti quali veri fattori eziologici dell'esantema. Lo stesso è avvenuto per il vaiuolo, in cui l'infezione piogena secondaria delle pustole e sovente anche del sangue è stata predisposta dal vero virus specifico.

Nell'influenza, gli streptococchi, gli stafilococchi, i pneumococchi, il b. di Pfeiffer, che tanto spesso si trovano nelle nostre cavità nasofaringee, divengono patogeni in causa dello stato d'anergia in cui si trova l'individuo colpito dal virus specifico, sconosciuto, dell'influenza. Così si producono bronchiti, polmoniti, setticemie, per le quali l'influenza non ha servito che da causa predisponente.

In altre malattie il virus sconosciuto primitivo prepara l'organismo ad una infezione con una sola specie *bacterica*, che può essere costante e sempre eguale. Si designa allora questa specie bacterica come un *bacterio associato obbligato.* In tal caso ancor più giustificato è l'errore d'aver preso questo bacterio come la vera causa specifica della malattia. La ragione della fissità di questa associazione tra il virus sconosciuto e il bacterio secondario, non ci è nota; può trattarsi della scomparsa, per opera del virus sconosciuto, di un anticorpo contro il bacterio che in genere è un ospite abituale, anticorpo esistente normalmente nell'organismo, con il fine appunto di proteggere questo dall'invasione del germe ospitato, o può trattarsi anche, secondo alcuni, d'una simbiosi costante tra il virus sconosciuto e il bacterio.

Fra le malattie di questo tipo va ricordato anzitutto il colera dei suini, sicuramente prodotto da un virus filtrabile, ma in cui si trova

costantemente, meno rare eccezioni, il *b. suipestifer,* che per molto tempo fu creduto l'agente eziologico della malattia. Così forse è accaduto per il b. itteroide del Sanarelli, che fu reputato l'agente della febbre gialla. Così pure recentemente si è visto essere accompagnato il tifo esantematico da bacilli (*b. typhi exanthematici* di Plotz, proteo X 19 di Felix Weil), che divengono quasi un reperto caratteristico della malattia, senza che prendano alcuna parte eziologica nello sviluppo di essa. Anche per la polimielite, prodotta da un virus filtrabile, sembra che si abbia qualche cosa di simile, secondo le recentissime osservazioni di Rosenow, di Towne, di Mathers, che isolarono da molti ammalati un identico micrococco, dotato di speciali caratteristiche.

Per concludere diremo, che tutti questi fatti, dei quali la teoria dell'anergia tenta una spiegazione, non sono nuovi, poichè da molto tempo ci è noto, che una malattia infettiva può servire da causa predisponente per un'altra, onde si ha lo sviluppo di infezioni miste o secondarie (V. pag. 211). Ciò che vi è di nuovo è il concetto di riferire tale predisposizione alla scomparsa di anticorpi bacteriolitici, di opsonine, di bacteriotropine. In questa direzione si apre così un largo campo di indagini importantissime, poichè resta ancora da verificare questo fatto per molte infezioni e da determinare il modo e la misura, con cui avviene la scomparsa degli anticorpi o in genere la scomparsa dei meccanismi di difesa immunitari.

Intanto si possono fare tre ipotesi provvisorie:

che i germi infettanti primitivi *assorbano* gli anticorpi che si trovano nel sangue normale, in modo che questo ne resti privo e resti così indifeso per ulteriori invasioni microbiche;

che i germi infettanti primitivi *distruggano* le sostanze bactericide normali del sangue, distruggano per esempio l'attività complementare, che è così labile e che è indispensabile per le bacteriolisi ovvero distruggano le opsonine normali;

che i germi infettanti primitivi, alterando i tessuti, *impediscano* la produzione degli anticorpi.

Queste ipotesi potranno utilmente servire di guida per nuove ricerche sulla predisposizione alle infezioni, che, come già appare dalle pagine precedenti, è oggi un importantissimo capitolo nella eziolozia e patogenesi delle malattie infettive.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

Intorno alla *predisposizione per le malattie infettive* si trovano numerosi dati nelle opere citate a pag. 75. Veggasi inoltre:

CANALIS e MORPURGO, *Intorno all'influenza del digiuno sulla disposizione nelle malattie infettive*, Roma 1890.

CHARRIN e ROGER, *La semaine médicale*, 1890.

PERNICE e ALESSI, *La Riforma medica*, 1891.

TRAMBUSTI e COMBA, *Lo Sperimentale*, 1895.

LODE, *Arch, f. Hygiene*, vol. 28, 1897 (lavoro importante intorno all'influsso che esercitano le temperature, sulla disposizione alle infezioni).

TEISSER e GUINARD, *C. R. de l'Acad. des Sç.*, 1897.

LUSTIG, *Malattie infettive*, Milano, vol. I, 1913.

Sulle *aggressine* si consulti:

BOUCHARD, *Atti del X congresso internazionale di Berlino.*

BAIL O., *Archiv f. Hygiene*, vol. LII, 1905; *Wiener Klin. Wochenschr.*, 1905.

FRIESE, *Archiv f. Hygiene*, vol. LX, 1907.

WASSERMANN u. CITRON, *Deutsche med. Wochenschr.*, 1905. — *Centralbt. f. Bakt.*, vol. 43, I parte, 1907.

RONDONI, in LUSTIG, *Malattie infettive*, Milano 1913, vol. I.

CAPITOLO II.

L'immunità.

Nel capitolo precedente è stato notato, come certe condizioni organiche di razza o individuali modifichino la possibilità dello sviluppo dei morbi infettivi, anche se i germi patogeni sono entrati nell'intimità dei tessuti. Abbiamo già visto, come, in contrapposto a specie, a varietà, ad individui predisposti a contrarre certe malattie infettive vi siano altre specie, altre varietà, altri individui, che sono *refrattari* od *immuni* verso le stesse infezioni, crediamo quindi inutile portare altri esempi sullo stesso argomento.

Di un altro fatto invece dobbiamo tener parola.

È noto che l'aver superato certe malattie, quali il vaiuolo, la scarlattina ed altre affezioni esantematiche, mette al sicuro da un nuovo attacco di queste infezioni. La peste bovina, il vaiuolo delle pecore, il carbonchio sintomatico, lasciano agli animali, che ne furono colpiti, per molto tempo l'immunità.

Invece in una serie di altre malattie da infezione, quali la gonorrea, la febbre ricorrente, la polmonite crupale, l'averle una volta sofferte non produce alcuna immunità; in altri casi poi, come nella erisipela, l'averne sofferto una volta crea anzi una specie di disposizione ad ammalare di nuovo.

Certe malattie producono l'immunità solo per breve tempo, ma non senza eccezioni e non ugualmente nelle diverse specie animali; così ad esempio, il carbonchio può recidivare nell'uomo e nel cavallo, mentre gli ovini ed i bovini sono resi per molto tempo immuni, dopo aver superato una volta la malattia.

Un altro fatto merita di essere preso in grande considerazione, ed è che l'aver superato una malattia infettiva, a decorso anche mitissimo, determina un'immunità equivalente a quella che si manifesta, dopo aver superato una forma molto grave della stessa. Basta ricordare a questo proposito le forme abortive di tifo, che mettono al riparo da attacchi più forti della stessa malattia infettiva. Lo stesso dicasi del colera.

L'importante fenomeno dell'immunità, circondato da un fitto velo per il passato, è reso oggidì più comprensibile, grazie alle importanti conquiste fatte nel campo della patologia sperimentale, della bacteriologia e della patogenesi delle malattie infettive. Fu però al principio del secolo scorso, quando si conobbero meglio le *vaccinazioni jenneriane* e allo scoppiare della prima e terribile epidemia di colera asiatico che funestò l'Europa, che incominciarono su questo argomento ricerche accurate e feconde.

Dallo studio dell'immunità congenita verso il vaiuolo, si passò a quello dell'immunità acquisita artificialmente mediante la vaccinazione e si stabilirono i primi fatti della immunizzazione, inoculando a individui sani i prodotti morbosi attenuati, determinando cioè una forma attenuata di infezione vaiolosa.

Così Jenner operò, innestando il vaccino contro il vaiuolo umano: e più tardi Pasteur diede una soluzione più generale a questo problema, dimostrando come le vaccinazioni con bacteri speciali attenuati nella loro virulenza, fossero un mezzo atto a rendere immuni gli animali per le forme gravi di determinate malattie infettive. Il Pasteur sperimentò dapprima con il colera dei polli, e, dopo di lui, i primi studi sistematici sull'immunità vennero intrapresi dal Naegeli e dal Buchner e così si trovarono vaccini preventivi anche contro il carbonchio, contro il mal rosso dei suini, contro la rabbia, ecc.

Si vide anche che lo stato di immunità verso talune malattie dura per tutta la vita in alcune specie di animali, mentre in altre è tem-

poraneo. Si osservò inoltre che a certi germi l'uomo non resiste, mentre resistono gli animali domestici; che le varie specie animali rispondono in modo diverso, e anche opposto, all'azione degli agenti infettivi.

Fra immunità e meccanismo di guarigione delle malattie infettive vi è un legame strettissimo, e si crede che la guarigione d'una infezione cominci, quando nell'organismo ammalato si ingagliardiscano quei poteri di distruzione dei bacteri, nei quali appunto consiste l'immunità.

Si è poi pensato alla cura delle malattie infettive mediante il medesimo meccanismo, con le stesse sostanze, che hanno una funzione nella guarigione naturale delle malattie, cioè mediante il siero di sangue e i succhi dei tessuti degli animali guariti. Questo è il principio fondamentale della *sieroterapia*, che tanti inestimabili frutti ha già portato per la cura delle malattie infettive.

Come già si è detto per la predisposizione, anche l'immunità si può distinguere in *congenita* e *acquisita*.

L'immunità *congenita* deve essere considerata come un carattere ereditario, che ha la sua ragione d'essere nella più intima costituzione anatomica e biochimica delle cellule e dei tessuti.

Da genitori naturalmente immuni nascono figli che pur godono di questa proprietà, la quale si conserva nella specie in modo costante e fisso.

L'immunità *acquisita* verso una data infezione è quella che compare durante la vita di un individuo per sua natura predisposto e si stabilisce, sia perchè, come sopra si è detto, questo individuo ha già subìto la detta infezione, sia perchè è stato sottoposto a pratiche artificiali di vaccinazione.

È appunto per la possibilità di determinare in questo secondo modo l'immunità che si usa distinguere questa in *naturale* e *artificiale*: più tardi vedremo con quali mezzi si riesca a conferire l'immunità agli animali ed all'uomo.

Oltre a ciò l'immunità si distingue ancora in *non specifica* e in *specifica*, a seconda che si riferisce genericamente a tutti i bacteri patogeni o ad una sola determinata specie; *in antibacterica*, che si basa su meccanismi di distruzione dei germi, e *in antitossica*, che si fonda sulla presenza di sostanze capaci di neutralizzare i veleni bacterici, ed infine in immunità *attiva* o *passiva* a seconda che le sostanze antibacteriche e antitossiche vengano preparate direttamente dall'animale che diviene immune, o siano in lui introdotte col siero di sangue di un altro animale immunizzato.

Di queste varie specie di immunità tratteremo ora nei prossimi paragrafi e per ultimo vedremo con quali mezzi pratici si riesca a conferire l'immunità agli animali ed all'uomo.

I. — Immunità non specifica.

I *mezzi non specifici* di difesa dell'organismo contro la penetrazione dei bacteri nei tessuti sono molteplici e vari, e li abbiamo brevemente esposti trattando delle vie d'infezione.

Oltre questi, vi sono altre condizioni che rendono impossibile l'attecchimento dei germi patogeni e quindi sono ragioni d'immunità.

L'organismo degli animali superiori può essere un terreno di coltura inadatto per la vita e lo sviluppo d'alcuni microrganismi. E cioè anzitutto la temperatura, e poi la pressione osmotica dei liquidi organici, la loro alcalescenza, la qualità delle diverse sostanze sciolte nel sangue e nella linfa, possono essere non confacenti a certi bacteri. Così, per esempio, si capisce facilmente, come le specie bacteriche, che vivono soltanto a temperature inferiori a 25°, non possano svilupparsi nell'organismo umano; come certi blastomiceti, che hanno bisogno di molti idrati di carbonio e di acidi organici, non abbiano la possibilità di nutrirsi nel sangue dei vari animali, che contiene poco glucosio ed ha una reazione più o meno alcalina. Si capisce anche come certi microrganismi, patogeni per gli animali superiori, i quali hanno assoluto bisogno di una temperatura di 37° per il loro sviluppo, siano al tutto innocui per i vertebrati a temperatura variabile, quando questi vertebrati siano mantenuti in un ambiente freddo: spesso poi questi microrganismi divengono patogeni anche per i suddetti animali, quando si elevi la temperatura dell'ambiente, in cui vivono.

Questi e altri analoghi mezzi di difesa degli organismi contro i bacteri patogeni invasori non hanno che una importanza molto relativa per l'immunità, e, allorchè i germi infettivi sono riusciti a vincere queste difese, si trovano di fronte alla resistenza che offrono i tessuti con cui riescono a venire in contatto; si ha infatti che gli organi, non comunicanti direttamente con l'ambiente esterno, sono normalmente privi di bacteri: mentre poco dopo la morte dell'organismo i bacteri penetrano in tutti i tessuti e si inizia il processo putrefattivo. Ciò mostra che la ragione della resistenza dei tessuti di fronte ai bacteri saprofiti e parassiti deve cercarsi, non in modifica-

zioni chimiche grossolane, che non intervengono certo subito dopo la morte, ma in fattori essenzialmente biologici.

Vedremo in seguito come, oltre a questi meccanismi di difesa già in atto, normalmente l'organismo metta in opera altri e più efficaci fattori per impedire lo sviluppo delle malattie infettive.

L'*immunità non specifica* è un aumento della resistenza di un organismo verso tutti i bacteri patogeni, non verso una data specie. Essa si può conferire con vari mezzi, che spesso nulla hanno da vedere con i microrganismi vegetali: non è in genere molto forte e vale solo per infezioni procurate con piccole quantità di virus; dura anche poco tempo e per molte ragioni si affievolisce e dilegua.

Vi sono sostanze che, inoculate in un animale, mostrano una sorprendente azione protettiva generica. Una spiegazione di questo fenomeno non è ancora stata formulata in modo soddisfacente. Issaeff ha però messo in rapporto tale proprietà con il fatto, che tutte le sostanze, che possono produrre immunità non specifica, determinano anche o una leucocitosi generale o, per lo meno, un grande accumulo di leucociti nei punti, ove queste sostanze furono iniettate e specialmente nel peritoneo. La leucocitosi, che talvolta è preceduta da una breve leucopenia, aumenta rapidamente e raggiunge un massimo dopo 24 ore, per cadere poi, a poco a poco, verso il numero normale dei leucociti. Anche l'immunità non specifica segue questo andamento; diviene massima dopo 24 ore circa e poi mano a mano diminuisce e si annulla. Mettendo in relazione questi fatti e tenendo conto della grande importanza, che hanno i leucociti nel processo dell'immunità, si è autorizzati a concludere, che anche questa immunità non specifica dipenda, almeno in gran parte, da azioni leucocitarie.

Si è tentato anche di trarre profitto dell'immunità non specifica a vantaggio dell'uomo, e di adoperare uno dei mezzi che bastano a conferirla per rendere temporaneamente più resistente una parte del corpo, per es. il peritoneo, prima di praticarvi una operazione chirurgica, che possa esporre questa parte ad una infezione.

Si dice poi che un animale è *specificamente immune* verso una data malattia, quando possiede in sè stesso mezzi adatti per difendersi contro l'agente di questa malattia. Si comprende subito, che l'*immunità specifica* di un animale può sussistere di fronte ad una specie bacterica e non di fronte ad altre.

Questa specie di immunità è quella che più ci interessa e intorno ad essa si sono svolte le dottrine che ora esporremo.

II. — Immunità antibacterica.

I patologi hanno rivolto i loro studi più diligenti ed assidui alla investigazione dei poteri bactericidi dell'organismo a fine di spiegare, perchè certi individui sono immuni, e come le malattie infettive possano guarire. In tal riguardo sono state formulate varie teorie, che è necessario brevemente riassumere.

1. — *La teoria fagocitaria* (*Metschnikoff*). — La teoria fagocitaria di Metschnikoff sorse gradatamente per opera di interessanti ricerche sperimentali, che in gran parte furono compiute nell'Istituto Pasteur e che sono e rimarranno una gloriosa conquista delle scienze biologiche. Questa teoria fu oggetto di vivaci attacchi, e le si sollevarono contro gravi obiezioni: da tali lotte essa non uscì al tutto incolume e l'autore stesso dovette modificarla radicalmente, per metterla in accordo con i resultati di nuovi esperimenti.

È noto che molte cellule animali sono capaci di incorporare, mediante una attività propria, piccolissime porzioni di sostanze, che si trovino nel loro ambiente. Questo fenomeno, che ha ricevuto il nome di *fagocitosi* e che negli organismi superiori è proprio di cellule speciali (*fagociti*), ha un'importanza grandissima, non solo in riguardo alle cellule, per opera di cui la fagocitosi si compie, ma anche per l'economia generale dell'organismo, a cui i fagociti appartengono.

La fagocitosi fu osservata per la prima volta da Haeckel, il quale avendo iniettato ad un mollusco del genere *tethys* una sospensione di indaco, trovò granuli di tale sostanza negli amebociti di questo mollusco. Cotali osservazioni furono poi ripetute da altri su cellule diverse, tutte dotate di movimenti ameboidi (amebe, rizopodi, eliozoi, mixomiceti, leucociti di differente natura), poichè come asserì Pfeffer, l'incorporazione di sostanze solide non può avvenire che per effetto dell'attività motrice delle cellule medesime.

Ma le ricerche più importanti su questo argomento sono quelle di Metschnikoff, che specialmente sperimentò con leucociti di diversi animali, posti sotto al microscopio, in presenza di granuli di carminio, o di sostanze corpuscolari di varia natura. Metschnikoff constatò, che non tutti i leucociti sono capaci di una tale attività, ma solo alcuni fra essi, i quali si distinguono per caratteri particolari.

Negli organismi superiori i fagociti compiono svariate funzioni, e servono principalmente al trasporto ed alla distruzione di materiali svariatissimi ed inutili, che vengono a trovarsi nei liquidi organici e

tra i tessuti. Così essi incorporano detriti d'altre cellule in via di disfacimento, cristalli di varie sostanze, che si formano nei tessuti, pigmenti, sostanze corpuscolari penetrate dall'esterno (per es. la polvere di carbone inspirata, che giunge negli alveoli polmonari) e finalmente bacteri ed altri microparassiti.

I fagociti dei vertebrati più alti sono dal Metschnikoff distinti in due categorie: i *microfagi* e i *macrofagi*.

I *microfagi* sono i leucociti polinucleati granuliferi.

I *macrofagi* sono tutti gli altri fagociti dell'organismo e fra questi bisogna ricordare: i leucociti mononucleati, certi endoteli, le cellule connettivali, le cellule della milza, le cellule del midollo delle ossa o megacariociti, alcuni epitelii, le cellule epiteloidi, che si sviluppano nei focolai flogistici, le cellule dei granulomi e specialmente le cellule giganti, certe cellule di carcinomi e di sarcomi.

Le due specie di fagociti si differenziano anche per la diversità degli elementi contro i quali essi esercitano la loro funzione distruggitrice; infatti mentre i *microfagi* fagocitano preferibilmente i microrganismi, i *macrofagi*, lavorano all'eliminazione di altri materiali eterogenei: essi hanno anche l'importante compito di sbarazzare l'organismo dei suoi propri elementi, quando, essendo alterati o morti, vengono a costituire un ingombro inutile o dannoso (corpuscoli rossi alterati ed usurati, cellule degenerate o morte).

Il processo della fagocitosi si può facilmente seguire al microscopio: basta mettere fra due vetrini o in un preparato a goccia pendente un po' di liquido fisiologico, che contenga fagociti e corpuscoli colorati, e cercare che le condizioni di temperatura e di ossigenazione siano favorevoli alle cellule, che si vogliono studiare.

Si può vedere allora, che le cellule mobili, che si trovano in contatto con uno dei corpuscoli suddetti, emettono prolungamenti (*pseudopodi*), i quali circondano il corpuscolo e si riuniscono al di là di esso; così il corpicciuolo finisce col trovarsi proprio in mezzo al citoplasma cellulare, e quivi va incontro a modificazioni provocate dalle attività vitali del protoplasma del fagocito, modificazioni che si possono assai bene apprezzare.

Sul modo e sulla rapidità con cui la fagocitosi si svolge, hanno una grande importanza i fatti di *chemiotropismo* o *chemiotassi* e si è visto che alcune sostanze corpuscolari o disciolte eccitano anzi la fagocitosi (*chemiotassi positiva*), mentre altre inibiscono i movimenti dei fagociti (*chemiotassi negativa*).

La fagocitosi si esercita contro le sostanze eterogenee, ma specialmente contro i bacteri, ed è per questo che tale proprietà cellulare ha

un'importanza grandissima per la distruzione dei bacteri nell'organismo.

Per convincersi di ciò, basta iniettare un po' di coltura in brodo di bacilli del fieno o di bacilli del carbonchio, nel sacco linfatico dorsale di una rana e, dopo qualche ora, raccogliere una goccia della linfa e osservarla al microscopio; si vedrà che quasi tutti i bacilli sono incorporati dai leucociti e, se si prolunga per qualche tempo l'osservazione microscopica, si potrà constatare, che i bacilli incorporati dai leucociti vanno incontro a modificazioni profonde, cioè si frammentano, si disciolgono parzialmente e si riducono in granuli irriconoscibili che poi vengono eliminati dai fagociti.

Nella fig. 22 sono rappresentate due posizioni dello stesso leucocita in due momenti dopo l'inglobazione di un bacillo; nella fig. 23 si vedono vari leucociti, contenenti filamenti di diversa lunghezza. Secondo

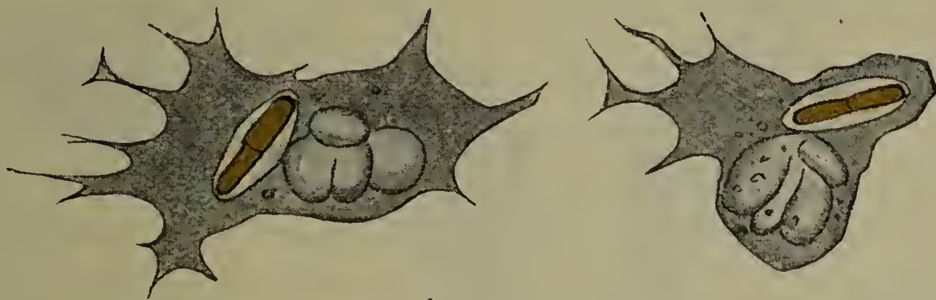


Fig. 22. — Un bacillo del carbonchio, colorato con la vesuvina, nell'interno di un leucocita della rana. Le due figure rappresentano due stati di movimento della stessa cellula (da Metschnikoff).

Metschnikoff, la distruzione del batterio comincia nelle parti interne di esso, mentre la membrana è la più resistente e l'ultima a sparire..

Questo processo di digestione intracellulare dei bacteri avviene per opera di enzimi; parrebbe però che, prima di poter essere digeriti, i germi debbono aver subìto l'azione dei così detti *fissatori*, sostanze che i fagociti possono anche liberare, secernere nel plasma, quantunque questi fissatori pei bacteri avrebbero più tendenza a restare aderenti ai leucociti.

Gli enzimi bacteriolitici si chiamano *citasi;* secondo il Metschnikoff, si distinguono due specie di *citasi:* le *macrocitasi*, prodotte da macrofagi e le *microcitasi*, elaborate dai microfagi. Oltre che per la loro origine, queste sostanze si distinguerebbero per la loro azione, perchè le une agirebbero su certi microrganismi (bacillo della tubercolosi, spirocheta della febbre ricorrente) le altre su altri (cocchi piogeni, ecc.).

Non sempre però i fagociti sono capaci di digerire i microbi incorporati per fagocitosi; spesso questi ultimi, specialmente se si tratta di spore (Trapeznikoff), restano inalterati (ad esempio il bacillo della lepra) entro i fagociti o anche vi si sviluppano rigogliosamente.

Vediamo ora il nesso, che, secondo il Metschnikoff, unisce tali fenomeni della fagocitosi con il problema dell'immunità. Il Metsch-

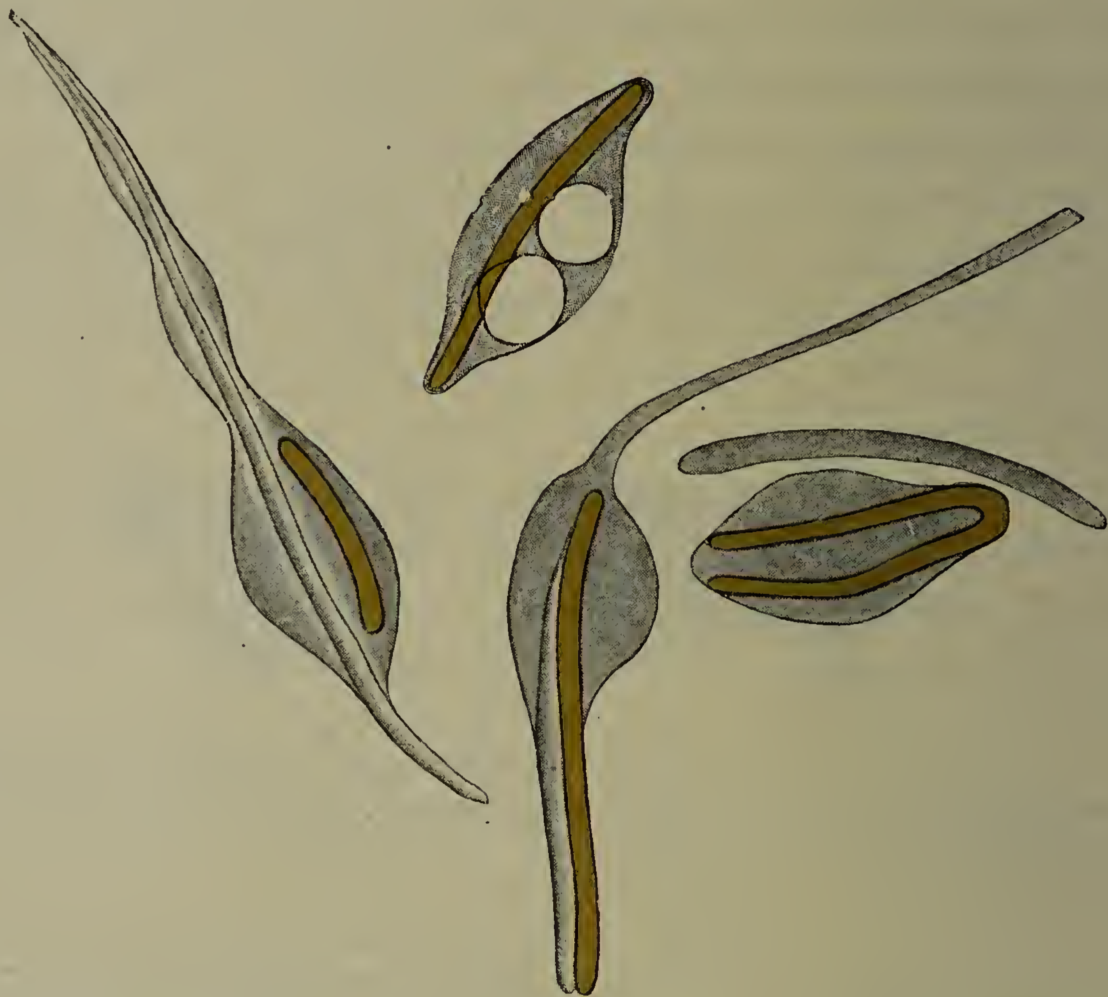


Fig. 23. — Quattro *leucociti di rana*, che racchiudono bacilli del carbonchio vivi (incolori) o morti (colorati) (da Metschnikoff).

nikoff fu indotto a stabilire questo legame, studiando al microscopio la malattia di un crostaceo delicatissimo, del genere *dafne*, il quale si può sottoporre vivo ed intiero alla osservazione microscopica; e che è spesso invaso da un parassita dell'ordine degli ifomiceti.

Da un esame accurato e paziente risultò al Metschnikoff, che spesso i germi dell'ifomiceto venivano distrutti per fagocitosi dagli amebociti del crostaceo e in questo caso la malattia non si sviluppava, e che, se la fagocitosi non avveniva, la *dafne* soccombeva alla infezione.

Il Metschnikoff da queste prime ricerche passò ad esperimenti col carbonchio sulle rane e sulle cavie e concluse, che, introducendo germi patogeni in un animale, la malattia non si sviluppa, se i fago-

citi dell'animale sono capaci di incorporare e di distruggere i bacteri: se i bacteri invece resistono alla fagocitosi, l'animale si ammala e muore.

L'*immunità naturale* verso una infezione consiste in una capacità congenita dei leucociti ad incorporare e a distruggere i bacteri di quella infezione: l'*immunità acquisita* si può conferire coi mezzi che stimolino i leucociti e le altre cellule dell'organismo ad una efficace fagocitosi: la *guarigione* di una malattia infettiva, già sviluppata, si stabilisce appena che i fagociti divengono capaci di distruggere i germi invasori.

Quindi, secondo il Metschnikoff, i leucociti costituiscono un esercito di difesa dell'organismo per lottare contro la propagazione dei microbi patogeni.

Avvenuto l'ingresso di alcuni di questi microbi in un animale, lo stabilirsi o no della infezione dipende dall'esito di questa lotta: se i fagociti sono capaci di incorporare e di distruggere i bacteri, la malattia si arresta fin dal suo inizio, se invece i bacteri sopraffanno i leucociti avviene la morte dell'animale infettato.

Sui mezzi impiegati in questa lotta si è affermato, che si tratti di sostanze specifiche, elaborate dai bacteri e dai fagociti.

Se i fagociti resistono alle tossine bacteriche, se riescono a incorporare il nemico, se oltre a ciò posseggono la capacità di elaborare citasi, i germi incorporati vengono rapidamente distrutti: se invece i fagociti non posseggono poteri bacteriolitici, se sono troppo sensibili ai veleni segregati dai bacteri, la fagocitosi non ha luogo e la malattia si sviluppa.

Queste considerazioni, più o meno teoriche, hanno avuto conferme sperimentali, in ispecie per mezzo di ricerche con le spore del carbonchio (Vaillard, Vincent e Rouget), dell'edema maligno (Besson), del tetano. Se, senza introdurre tossine, s'inoculano spore sole sotto la cute del coniglio o della cavia, gli animali rimangono immuni per opera dei fagociti; se invece si introducono queste spore nel corpo degli stessi animali, inviluppate in una sostanza, ad esempio includendole in cubetti di agar, per modo che esse non vengano a contatto diretto cogli elementi cellulari, si sviluppa il microbio che secerne le sue tossine, sparisce l'immunità e sopraggiunge la morte. Un altro mezzo ancora è quello di infettare contemporaneamente mediante bacteri banali, che però siano capaci di deviare, per così dire, i fagociti a loro carico, permettendo alle spore del carbonchio, del tetano, dell'edema maligno, di germogliare.

Nelle infezioni acute di brevissimo decorso, come nella setticemia dei conigli e dei colombi, prodotta dal bacillo del colera dei polli, o

nel carbonchio dei piccoli rosicanti, non avviene che una insensibile reazione locale, e, se vi è essudato, esso è privo di fagociti, ed i microbi si moltiplicano nel posto, diffondendo rapidamente la setticemia. Invece nelle forme infettive con decorso meno rapido, la reazione è assai più forte, quindi sorge la fagocitosi, ed i microbi più di rado sono nella possibilità di diffondersi, o, se mai, si diffondono lentamente.

Allorchè la fagocitosi si verifica, gli essudati di qualsiasi costituzione contengono sempre leucociti, ricchi di microbi inglobati, e allora il decorso della malattia è più benigno. Così vediamo accadere nelle infezioni sperimentali col pneumococco, cogli stafilococchi, col carbonchio nei ratti, ecc., malattie che, qualche volta, non uccidono l'animale in esperimento.

Mentre nelle *infezioni acute* da cocchi piogeni, accompagnate da reazione fagocitaria, troviamo molti leucociti microfagi, i quali portano all'ascesso, in molte *infezioni croniche* spetta ai macrofagi la parte più importante e per essi si formano i cosidetti *granulomi* (tessuti di neoformazione, costituiti da leucociti mononucleati, da endoteli e da cellule giganti), che si presentano anche sotto forma di *tubercoli*.

Nel tubercolo sperimentale, provocato dal bacillo di Koch, la reazione fagocitaria riesce in gran parte vana, poichè, salvo alcuni casi, i bacilli incorporati dai fagociti non vengono digeriti nè uccisi.

Anche nelle *malattie croniche* si può avere una reazione fagocitaria assai intensa, ed i microbi incorporati dai fagociti possono conservare per qualche tempo la loro virulenza. Quando la forza reattiva dei leucociti si trovi ad essere indebolita, allora cessa l'immunità e l'animale soccombe all'infezione.

Se, per esempio, si pongono animali immuni per alcune malattie in condizioni sfavorevoli alla loro esistenza, i leucociti s'indeboliscono e l'immunità loro si perde, così la teoria della fagocitosi spiega anche il fenomeno della predisposizione acquisita.

Secondo il Metschnikoff, i processi infiammatori hanno molta importanza per l'immunità e per la guarigione delle malattie infettive, perchè nei focolai di infiammazione vi è grande accumulo di leucociti dotati di proprietà fagocitarie. Quindi l'infiammazione (che sempre accompagna le infezioni) avrebbe uno scopo protettivo.

L'individuo, suscettivo di una malattia, reagisce debolmente, con fenomeni infiammatori leggeri e con essudato privo d'elementi cellulari e i microbi allora si sviluppano indisturbati; mentre negli animali, resi immuni artificialmente, ha luogo, nel punto d'invasione, una forte

emigrazione di leucociti ed una vigorosa reazione, ed i microbi vengono distrutti dai fagociti.

I processi fagocitari possono essere esaltati o diminuiti da mezzi fisici o chimici, che stimolino o deprimano l'attività dei leucociti, o anche quando questi mezzi agiscono sui bacteri, in modo da renderli più facile preda dei leucociti medesimi. Questi mezzi possono dunque acquistare importanza per la difesa degli organismi contro le infezioni (Cfr. quanto si è detto sull'immunità non specifica) e cioè tanto per lo stabilirsi di uno stato di immunità, quanto per provocare o affrettare la guarigione.

Tra i mezzi chimici ricorderemo i sali di calcio, l'iodoformio, il cloroformio, il benzolo, il cloralio, l'olio di trementina, l'acido propionico, certi saponi, i metalli colloidali, gli agenti ossidanti in genere, purchè però tutte queste sostanze siano usate in dosi estremamente piccole (Hamburger e collaboratori). Ostacolano la fagocitosi, molti di questi stessi composti a dosi più elevate, i sieri eterogenei in genere, a colesterina e tutti i veleni protoplasmatici.

Tra i mezzi fisici è da annoverarsi anzitutto il calore, poichè si è visto che a temperature più elevate l'attività fagocitica è più intensa (Lamendola e Patania) e a ciò si deve, almeno in parte, il benefico effetto delle applicazioni calde in certe infezioni localizzate. I raggi ultravioletti, tanto della luce artificiale, quanto della luce solare, se non agiscono troppo intensamente ed a lungo, esaltano la fagocitosi (figg. 24 e 25), sia perchè stimolano i leucociti (Azzi, Irala) sia perchè producono alterazioni nei bacteri in modo da prepararli all'azione fagocitaria (Ciancio, Sireci). Anche questo ci può spiegare l'utilità indiscussa della fototerapia, dell'elioterapia in molte infezioni e specialmente in quelle della cute. Il potere fagocitario si abbassa invece per l'azione di tutte le cause fisiche, che per la loro natura od intensità alterino i protoplasmi cellulari. Fra queste cause va ricordato lo scuotimento (Sireci).

Alla teoria della fagocitosi sono state fatte molte e gravi obbiezioni.

Si è detto che i bacteri, che si riscontrano nei leucociti, non vengono da questi incorporati, ma vi penetrano con un movimento attivo proprio, per poi nutrirsi del protoplasma cellulare e, ad afforzare questa asserzione, si citò l'esempio degli emosporidi della malaria, i quali s'introducono nel corpuscolo rosso del sangue — che non ha i caratteri dei fagociti — vi si sviluppano e vi si moltiplicano. Il Methschnikoff ammise, che alcuni esseri unicellulari, forniti di pseudopodi, come le amebe, possano, con un movimento proprio, perforare

il protoplasma d'una cellula; ma tenne fermo che ciò non riesce ai bacteri, nemmeno a quelli molto mobili, come gli spirilli, i quali possono penetrare soltanto nelle cellule, che, come gli elementi caliciformi, posseggano cavità preformate.

Qualche volta avviene la fagocitosi e tuttavia la malattia si sviluppa. È stato osservato, per esempio, che nel coniglio, dopo l'iniezione di una coltura di carbonchio, si ha subito la fagocitosi della maggior parte dei bacilli iniettati e tuttavia il coniglio muore di

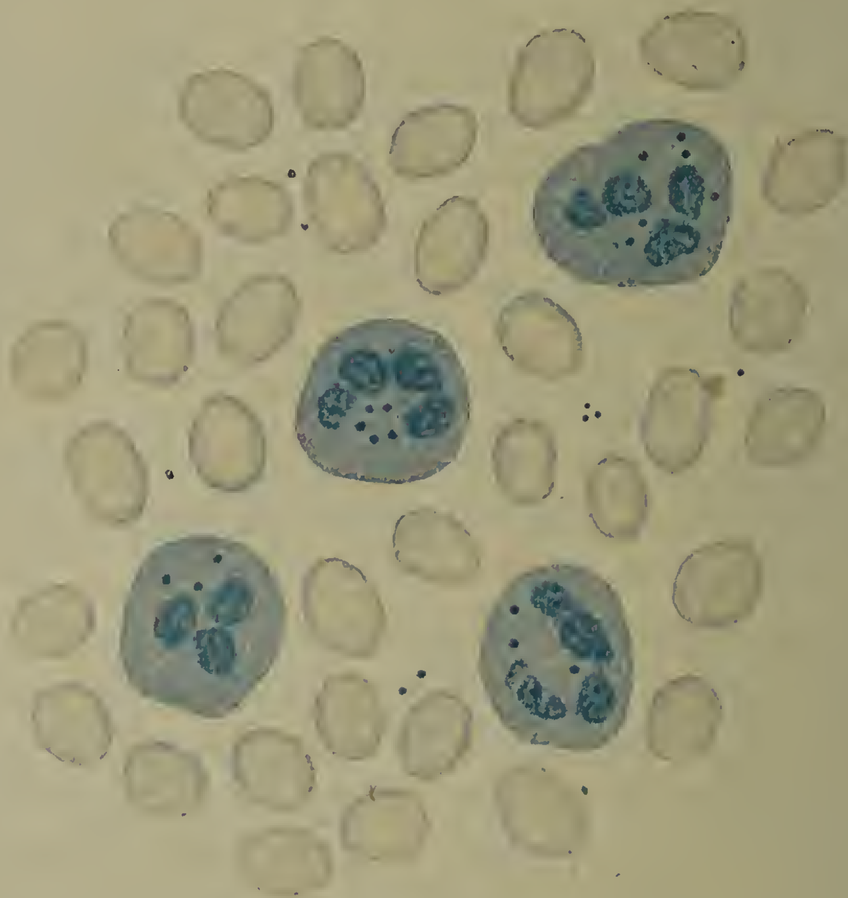


Fig. 24. — Leucociti di sangue umano e stafilococchi normali — Scarsa fagocitosi (da Pedro Ciancio).

carbonchio. È stato pure osservato, che anche l'attività fagocitaria può contribuire alla diffusione dei germi. I leucociti, carichi di bacteri, possono essere trasportati nell'interno delle ghiandole linfatiche e quivi, se i germi non vengono distrutti, si sviluppano nelle ghiandole stesse. I fagociti possono dunque, in questi casi, favorire il processo di propagazione di un morbo (Lubarsch).

Può avvenire la morte dei bacteri nell'interno di un organismo immune, senza che si verifichi alcun fenomeno di fagocitosi, quindi, la fagocitosi, da sola, non può spiegare il meccanismo dell'immunità. E ciò è stato riconosciuto dallo stesso Metschnikoff, che in questi ultimi anni ha trovato opportuno modificare la sua teoria, come fra poco vedremo.

2. — *Le teorie umorali.* — L'osservazione accennata, cioè che può avvenire distruzione dei bacteri in un organismo, senza il concorso dei fagociti, è stata la base di un secondo gruppo di teorie, le *teorie umorali.*

Fu il Pfeiffer che fece per il primo queste osservazioni, così interessanti. Egli constatò che gli spirilli del colera, iniettati nella cavità peritoneale di conigli e di cavie immuni, non provocavano alcun fenomeno di fagocitosi, e nondimeno andavano incontro a processi

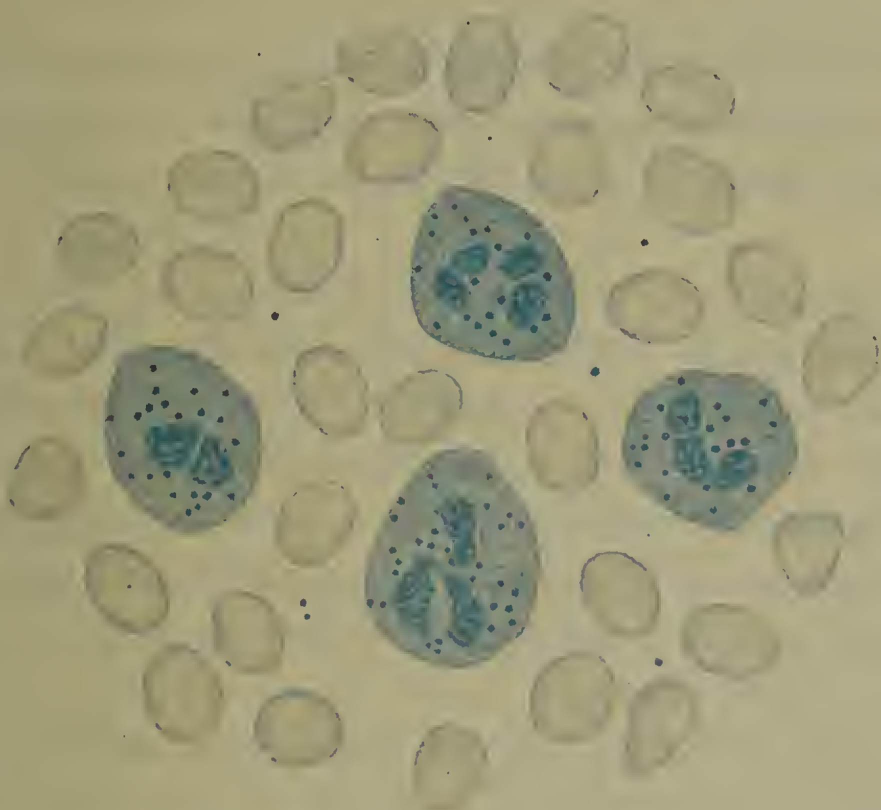


Fig. 25. — Leucociti di sangue umano e stafilococchi sottoposti per pochi minuti all'azione dei raggi ultravioletti — Intensa fagocitosi (da Pedro Ciancio).

degenerativi, si trasformavano, si riducevano in granuli, infine poi, a poco a poco, si dissolvevano.

Il Pfeiffer, dopo aver iniettato culture di colera nell'addome delle cavie immunizzate, raccolse l'essudato che si era formato nella cavità peritoneale e, dopo averlo separato da tutti i leucociti per mezzo della centrifugazione, vide che era ancora capace di distruggere gli spirilli del colera.

Inoltre fu anche osservato da diversi sperimentatori, che i microrganismi saprofiti difficilmente vivono e si sviluppano nel siero di sangue da poco raccolto, e, se mai, vi vegetano più tardi, quando il siero comincia ad alterarsi.

Le proprietà antibacteriche del siero di sangue e di altri liquidi dell'organismo (linfa, essudati, trasudati, ecc.) furono constatate pri-

ma di tutti dal Fodor e studiate in seguito da Nuttall, da Nissen da Behring, da Buchner e da altri, e così sorsero le teorie umorali, secondo le quali non sono le cellule gli speciali agenti bactericidi nell'organismo, ma i succhi organici; alle cellule spetta invece l'ufficio di inglobare e trasportare i germi uccisi per opera di detti liquidi.

Gli animali sono congenitamente refrattari, quando per natura sussistono nel loro sangue sostanze bactericide; e divengono immuni o guariscono dalle malattie infettive, allorchè nel siero del sangue si formano queste sostanze.

Il potere bactericida del sangue di un animale diviene più efficace ed intenso, quando l'animale è stato trattato con mezzi specifici di vaccinazione, ed allora si dice che esso ha conseguito un'*immunità attiva.*

L'animale immunizzato attivamente, fornisce un siero, che *in vitro* è capace di distruggere i bacteri, verso cui l'animale era stato vaccinato, e questo siero agisce così, anche se introdotto nel corpo di un altro individuo sano, il quale allora acquista pure uno stato di immunità, che dicesi *immunità passiva.* Anche se l'animale, in cui si introduce il siero attivo è già infetto, può avvenire la distruzione dei bacteri e aversi così la guarigione; su ciò è fondata la *sieroterapia,* di cui tratteremo più innanzi.

In questo modo si è data una interpretazione chimica ai fenomeni dell'immunità, in contrapposto al carattere prettamente biologico della teoria fagocitaria.

Stabiliti così i fondamenti della teoria umorale, si pose il problema della natura e dell'origine delle *sostanze bactericide,* alle quali da Buchner venne dato il nome d'*alexine.*

Questo autore studiò accuratamente le proprietà delle alexine e anzitutto dimostrò, che anche il solo siero di sangue, senza elementi figurati, gode di proprietà bactericide. Che però alla loro produzione concorrano i leucociti è dimostrato dal fatto, che un essudato ha maggior potere bactericida quando contiene queste cellule, anche se esse siano prive di attitudini fagocitarie.

Se, mediante il congelamento, si distruggono tutti i leucociti di un essudato, non per questo diminuiscono le proprietà bactericide di questo liquido; in qualche caso anzi si esaltano (Latschensko), il che dimostrerebbe, che le sostanze bactericide sono contenute entro il corpo dei leucociti.

Alcuni (Hankin, Kanthak) credono, che le granulazioni, che si riscontrano nel citoplasma dei leucociti polinucleati, rappresentino

stadi iniziali nel processo di secrezione delle alexine, ma questa ipotesi ha bisogno di un più solido fondamento di osservazioni sperimentali.

Questa teoria di Buchner, che assegna ad una sola specie di cellule la capacità di elaborare sostanze bactericide, è da molti trovata troppo esclusiva, e invero non si può *a priori* negare, che anche le cellule di altri tessuti possano produrre sostanze antibacteriche, destinate a versarsi poi nel sangue e a conferire a questo liquido il potere di difendere l'organismo dai germi patogeni.

Esse infatti si trovano in diversi umori organici e succhi di tessuti: il midollo osseo ne sarebbe specialmente ricco, così pure i polmoni e il connettivo, poi, in grado minore, il fegato, i reni, il pancreas, le capsule surrenali, i testicoli: il cervello, il timo e i muscoli striati ne sarebbero quasi privi.

Le alexine non sono distrutte per il congelamento e si mantengono a lungo con la conservazione al fresco; sono notevolmente indebolite dal calore e basta l'azione di 55° per renderle inattive: allo stato secco sopportano però molto meglio il calore. La luce diretta del sole in poche ore distrugge l'azione delle alexine.

Il fatto della termolabilità delle alexine e la possibilità di ridar loro il primitivo potere mediante aggiunta di nuovo siero dimostra la complessità della loro costituzione, o meglio, del loro modo d'agire che risulta dall'azione combinata di due sostanze l'una *termostabile* (cioè resistente alla temperatura di 55°) ed una *termolabile*. Ma di queste particolarità avremo occasione di largamente occuparci più avanti (V. il capitolo sui sieri specifici).

Le teorie umorali hanno avuto ed hanno ancora una grande importanza per il problema dell'immunità, sebbene contro di esse vi siano ancora vivaci e fondate opposizioni, per opera dei sostenitori della teoria cellulare e di altri ancora (Baumgarten, Walz, Ietter). Si obbiettò anzitutto, che il potere distruggitore dei bacteri non è una proprietà vitale del sangue; che un potere dissolvente è esercitato sui bacteri anche da molte altre sostanze e da alcuni terreni artificiali di nutrizione; che il fenomeno bactericida, studiato fuori dei vasi sanguigni, non ha nulla di comune con quello intravascolare, che avviene nell'organismo vivente.

Contro le teorie umorali si portarono innanzi anche questi altri fatti, invero assai sorprendenti, e cioè che il siero di coniglio ha un forte potere bactericida contro il bacillo del carbonchio e tuttavia il coniglio è molto sensibile alla infezione carbonchiosa, e che per contrario il cane, che è quasi refrattario al carbonchio, possiede un siero, che non ha alcuna azione bactericida contro il *b. anthracis*.

Il problema del potere bactericida del siero di sangue negli animali, congenitamente refrattari, e in quelli che hanno acquistato la immunità, si ricollega strettamente a tanti altri problemi sui sieri specifici di cui tratteremo in uno dei prossimi capitoli, e perciò in questo torneremo sull'argomento, che abbiamo ora tratteggiato in modo incompleto.

3. — *Le teorie umorali-cèllulari.* — La teoria puramente umorale, poichè da sola non basta a spiegare tutti i fenomeni dell'immunità, ha dato origine a *ipotesi miste*, che si dicono *umorali-cellulari.*

Il Bouchard fu uno dei primi ad ammettere che l'immunità sia la resultante dell'azione simultanea di due fattori: del potere bactericida del siero sanguigno e della fagocitosi.

Il Buchner pure emise una *teoria di mezzo* fra l'interpretazione di Metschnikoff e la dottrina puramente umorale. Egli assegna ai leucociti la proprietà di inglobare i bacteri e ammette una più forte produzione di alexine d'origine leucocitaria dietro lo stimolo dell'infezione; l'alexina nell'interno del corpo cellulare digerisce i bacteri inglobati, al di fuori delle cellule, li uccide o li attenua.

A queste opinioni del Buchner si avvicinò anche il Metschnikoff, sostenendo, che gli enzimi bacteriolitici, elaborati dai fagociti (*citasi*), possano agire, non solo finchè sono entro il citoplasma di questi, ma anche al di fuori, su microrganismi rimasti liberi. La liberazione delle citasi dal corpo dei fagociti avverrebbe però solo per la morte di questi.

Le teorie umorali-cellulari hanno oggi spostato tutta la dottrina dell'immunità, riaffermando l'alta importanza della fagocitosi, ma aggiungendo che, da sola, questa funzione cellulare non basta alla distruzione dei germi invasori.

L'idea fondamentale del Metschnikoff, che una malattia infettiva si sviluppi o no a seconda del resultato d'una lotta tra fagociti e bacteri è stata oggi modificata in questo senso, e cioè che è necessario l'intervento di un terzo fattore *umorale* per provocare una fagocitosi efficace. L'immunità naturale e l'immunità acquisita, secondo l'ipotesi primitiva del Metschnikoff, consistevano in una insensibilità congenita o in una assuefazione dei fagociti ai veleni bacterici: oggi invece si propende a credere, che l'immunità naturale consista nella esistenza di sostanze che favoriscono la fagocitosi, e l'immunità acquisita nella produzione (per una delle solite reazioni immunitarie) delle sostanze medesime.

Con ciò la discussione si è aperta ulteriormente sulla natura e sul modo d'agire delle sostanze che favoriscono la fagocitosi. Tre sono le

principali teorie: *la teoria delle opsonine, la teoria delle bacteriotropine, la teoria delle stimuline.*

Diremo subito che le prime due riguardano sostanze, che agiscono *sovra i bacteri*, i quali vengono semplicemente preparati alla fagocitosi, la terza riguarda sostanze, che *stimolerebbero i fagociti* a una maggiore attività fagocitaria.

a) — Teoria delle opsonine. — Gli studi sulle opsonine traggono origine dalle ricerche di Denys e Lecleff, i quali videro che il siero antistreptococcico, a contatto degli streptococchi e dei leucociti, *in vitro*, esagera l'azione fagocitaria di questi.

Wright e Douglas osservarono in seguito, che, se si mettono in un tubo leucociti umani già lavati e bacilli del tifo o stafilococchi, o streptococchi, e si tiene il preparato a 38° per 16 minuti, si riscontra all'esame microscopico, che i fenomeni di fagocitosi sono scarsi o nulli; se invece vi si aggiunge una piccola quantità di siero fresco, proveniente dal sangue di cavia o di coniglio, i fagociti spiegano una rapida e intensa attività, questo dipende adunque da sostanze contenute nel siero e dette *opsonine.*

Il Wright riuscì a dimostrare subito un punto fondamentale della sua teoria, e cioè, che le opsonine agiscono sui bacteri e non sui leucociti.

Basta a tale scopo tenere in contatto bacteri con un siero opsonico e poi togliere questo siero col lavaggio o distruggerne l'attività col riscaldamento, e quindi aggiungere i leucociti. La fagocitosi avviene abbondantemente, il che dimostra, che i bacteri sono stati *preparati* alla fagocitosi per il contatto con il siero opsonico.

Il potere opsonico, che un siero possiede, si può determinare quantitativamente in un modo assai semplice ed esprimere con una cifra che si chiama appunto *indice opsonico* (1).

---

(1) Il potere opsonico di un siero si determina secondo la tecnica consigliata da Wright, nel modo seguente:

1.° si prepara qualche goccia di siero dal sangue dell'individuo, di cui si vuole determinare il potere opsonico;

2.° si fa una sospensione dei bacteri che si vogliono studiare;

3.° si isolano i leucociti dal sangue di un individuo normale, aggiungendo ad una piccola quantità di sangue, 9 volumi circa di una soluzione di citrato sodico al 10 %.

Si mescolano in parti uguali alcune goccie di siero, di sospensione di bacteri e di leucociti e si pone la miscela nel termostato a 37° per 15 minuti.

Quindi si fanno preparati che si possono colorare col metodo di Giemsa o di Romanowski, e si contano i bacteri inglobati da un determinato numero di leu-

I caratteri delle opsonine sono i seguenti: esse sono *termolabili*, cioè vengono distrutte per il riscaldamento per un quarto d'ora a 55°-60°. Possono essere assorbite da varie sostanze, sono inattivate dalla dialisi, diminuiscono nell'avvelenamento da peptoni e scompaiono nello *shock* anafilattico. Si trovano negli essudati e in altri liquidi patologici, che hanno diretta provenienza dal plasma sanguigno, non si trovano nell'umore acqueo.

Riguardo alla natura delle opsonine, diremo, che i suddetti caratteri fanno pensare, che si tratti di azioni eguali o parallele alle *azioni complementari* (Levaditi, Mayer, Corvic e Chapin), che hanno una così grande importanza nella maggior parte dei fenomeni immunitari. Altri credono che si debbano identificare con gli anticorpi bacteriolitici (Dean), ma contro questa idea sta il fatto, che i bacteri possono viver benissimo nei sieri ad alto potere opsonico (Hectoen). Infine Neufeld e altri sono stati indotti da vari esperimenti ad ammettere, che l'opsonizzazione dei bacteri avvenga con un duplice sistema di anticorpi e di complemento. Prova di ciò sarebbe il fatto della riattivazione dei sieri opsonici riscaldati mediante sieri freschi contenenti complemento (Eggers, Janet, Pater) (1).

Le modificazioni provocate dai sieri opsonici sui bacteri sono certo di natura fisico-chimica, non tali da alterare profondamente il protoplasma bacterico, ma da modificare lo stato colloidale della superficie cellulare.

Si è discusso anche, se le opsonine siano uniche o parecchie e in tal caso *specifiche* per i vari bacteri: le ricerche di Bulloch e Western, fatte col metodo dell'assorbimento (metodo che serve per la separazione delle agglutinine), fanno credere ad una molteplicità e specificità di esse.

Vediamo ora il rapporto che si può porre tra opsonine ed immunità:

1.° *Immunità naturale.* — Le opsonine normali del siero di un animale sono così abbondanti e adatte per una data specie bacterica, che, quando i bacteri di questa specie entrano nell'organismo, essi sono subito preda dei fagociti;

---

cociti. La somma dei bacteri si divide per il numero dei leucociti osservati, ed il quoziente rappresenta il *potere opsonico* del siero studiato.

Si intende per *indice opsonico* il rapporto tra il potere opsonico del siero di sangue di un malato o di un animale comunque trattato con germi, e quello di un siero normale.

(1) Per ben comprendere questo punto è necessario che il lettore abbia presente quanto si trova nel capitolo dei sieri specifici (Cap. IV).

2.° *Predisposizione.* — Mancano le opsonine, la fagocitosi non può avvenire e la malattia si sviluppa;

3.° *Decorso della malattia.* — Specialmente in certe malattie, il sangue mostra oscillazioni nel suo contenuto in opsonine: a queste oscillazioni corrispondono più o meno abbondanti distruzioni bacteriche e variazioni dello stato dell'infermo. Così si è visto avvenire nella tubercolosi polmonare, nelle setticemie, in varie malattie localizzate;

4.° *Guarigione.* — Si producono opsonine in grande abbondanza e la fagocitosi distrugge tutti i bacteri che si sono sviluppati nell'organismo. La crisi di certe malattie è infatti accompagnata da un improvviso innalzamento dell'indice opsonico;

5.° *Immunità acquisita.* — Con le pratiche vaccinali si accresce il contenuto delle opsonine del sangue. Si noti che, secondo il Wright, nel decorso della vaccinazione si ha dapprima una *fase negativa* durante cui il potere opsonico scema; ad essa tien dietro una fase *positiva* di aumento del potere opsonico del sangue;

6.° *Vaccinoterapia.* — Nel decorso di una malattia, l'introduzione dei bacteri morti può provocare una reazione dell'organismo consistente in forte produzione di opsonine.

Questi, in breve, sono i principii formulati dal Wright e dai suoi seguaci sull'importanza delle opsonine nell'immunità. Come per tutte le altre dottrine troppo esclusive, essi non vanno presi in un senso rigoroso ed assoluto, nè vanno dimenticati altri fattori, che, come le opsonine, conducono ad una distruzione dei bacteri nell'organismo sano ed ammalato.

b) — *Teoria delle bacteriotropine.* — Le bacteriotropine sono sostanze ipotetiche, che si trovano nel siero del sangue, capaci d'agire sopra i bacteri in modo da renderli più facili preda dei fagociti (Neufeld, Rimpau). Hanno dunque la stessa funzione delle opsonine e da alcuni si è affermato che non vi sia differenza essenziale tra le une e le altre.

I due principali caratteri di distinzione sono questi: le bacteriotropine sono *termostabili,* mentre le opsonine sono *termolabili;* le bacteriotropine si trovano solo nei sieri degli animali immunizzati, mentre le opsonine sono un componente normale del sangue.

Vi sono poi altri fatti, che depongono per una differenza fondamentale fra le due classi di sostanze. Mentre le opsonine sono corpi complessi (come è dimostrato dai caratteri che hanno in comune con i complementi) le bacteriotropine sono di costituzione più semplice e il loro meccanismo d'azione è meno complicato.

Le bacteriotropine sono specifiche, ma non in modo assoluto; infatti sieri immuni, ottenuti col paratifo, contengono tropine non solo per questi bacilli ma anche per altri simili dello stesso gruppo (tifo dei topi, psittacosi) (Neufeld e Hühne).

I sieri inoltre dimostrano potere bacteriotropico, dopo inattivazione, anche in diluizioni fortissime, perciò nei processi di immunizzazione le bacteriotropine compaiono in grandi quantità, molto superiori a quelle delle opsonine.

È ancora da notare, che, oltre alle bacteriotropine, esistono sostanze analoghe, capaci di preparare alla fagocitosi anche altri materiali eterogenei, oltre i bacteri, che, naturalmente o sperimentalmente vengano introdotti nell'organismo animale (globuli rossi, cellule, ecc.); la formazione di *tropine* è dunque un fenomeno generale, che ha luogo di fronte a qualunque elemento cellulare estraneo. Non solo, ma pare anche che si formino tropine contro materiali proteici amorfi (albumine d'ovo, ecc.).

Del resto i rapporti delle bacteriotropine con l'immunità acquisita e con la guarigione delle malattie infettive sono gli stessi che abbiamo enunciato per le opsonine.

c) — Teoria delle stimuline. — Le stimuline sarebbero sostanze capaci di provocare una più attiva funzione fagocitaria nei leucociti (Metschnikoff). L'ipotesi della loro esistenza si basa su esperimenti tendenti a dimostrare che leucociti, trattati con certe sostanze o sieri, e poi separati da esse divengono più attivi fagociti, se posti in contatto di bacteri. Vi sarebbero nel siero di animali normali *stimuline normali* e nel siero di animali immunizzati *stimuline immunizzanti.*

Ma queste ipotesi non hanno ricevuto sufficienti conferme; mentre sembra sicuro che esistano sostanze, *non specifiche,* che, sebbene tossiche ad alte dosi, a piccole dosi possono stimolare l'attività dei fagociti (Neisser, Guerrini): così il peptone, l'acido nucleinico, il chinino, l'ioduro di potassio. Anche l'azione stimolante del siero Deutschmann sarebbe dovuta alle nucleine in esso contenute.

Per concludere sull'immunità antibacterica diremo che oggi, a base di essa stanno le teorie umorali, nel senso che i mezzi diretti o indiretti della distruzione dei bacteri provengono dalla *reazione umorale* o chimico-biologica dei tessuti. Si versano così e si raccolgono nel sangue o sostanze che uccidono e dissolvono direttamente i bacteri o sostanze che favoriscono la fagocitosi. La fagocitosi non perde per questo di importanza come meccanismo antibacterico, soltanto viene ad assumere una situazione alquanto secondaria.

Contro ad alcuni bacteri si esercita specialmente il semplice processo della lisi umorale, così, per es., contro i bacilli del tifo o del paratifo, contro i vibrioni del colera ecc.; contro altri prevale il processo della preparazione umorale (con opsonine o con bacteriotropine) e successiva fagocitosi, come, per es., contro gli streptococchi, i pneumococchi, il micrococco melitense, ecc. Infine vi sono microrganismi che sembrano sfuggire alle azioni umorali e questi, anche se fagocitati, possono rimanere vivi entro i leucociti: così secondo alcuni avviene per i bacilli della lebbra per i gonococchi, ecc. Non è escluso però che anche contro questi microrganismi si possano in certe condizioni produrre anticorpi, tali da effettuarne la distruzione.

4. — *Teoria degli enzimi bacteriolitici di origine bacterica.* — Molti bacteri, in dati momenti della loro vita, hanno la proprietà di elaborare sostanze capaci di distruggere loro stessi (*enzimi bacteriolitici*) e questo fatto, che fu per la prima volta messo in evidenza da Emmerich e da Loew, è la cagione dei processi degenerativi, che con tanta facilità si riscontrano nelle cellule bacteriche, ricavate da vecchie colture.

Non è difficile separare da vecchie colture liquidi, che contengano questi enzimi, ed allora si può constatare al microscopio, che tali liquidi esercitano una azione dissolvitrice, anche su bacteri, che si sono sviluppati da poco tempo. Si è visto che alcuni bacteri secernono enzimi, che sono capaci di disciogliere solo alcune specie microbiche, altri, come il piocianeo, secernono enzimi, che hanno una notevole azione dissolvente su bacteri di molte e diverse specie.

A questi enzimi bacterici si dà il nome generico di *nucleasi,* e si designano con nomi diversi gli enzimi, che, con una tecnica speciale, si possono preparare dalle diverse specie bacteriche. Così l'enzima del piocianeo viene distinto col nome di *piocianasi,* quello del bacillo del carbonchio col nome di *antracasi.*

Secondo Emmerich e Loew, i bacteri elaborano *nucleasi*, anche quando si sviluppano negli animali, e su questa idea è stata fondata una teoria sull'immunità acquisita, poichè si è detto, che diventa immune quell'animale il quale, per aver servito da terreno di sviluppo a un dato microrganismo, ha acquistato nucleasi in certa quantità, e si è quindi così fornito di mezzi di difesa contro nuovi invasori. Emmerich e Loew sono poi di opinione, che le nucleasi entrano in combinazione con certe sostanze proteiche dell'organismo e formano così un composto, da loro chiamato *immunproteina,* che facilmente è trattenuta nell'organismo, che non si altera e che è dotato di squisito potere bactericida. Mediante iniezioni di immunproteina, preparata

artificialmente coll' enzima del piocianeo, i suddetti autori sarebbero riesciti ad immunizzare i conigli contro il carbonchio.

A questa teoria vennero fatte molte e gravi obbiezioni; essa non ha oggi che un valore storico, inquantochè è ormai dimostrato che i processi bacteriolitici, che avvengono nell'organismo, sono legati ad altre sostanze e secondo un meccanismo complesso, di cui si conoscono abbastanza bene i particolari.

III. — Immunità antitossica.

Immunità antitossica nel senso più lato, significa insensibilità di un organismo ad un dato veleno. Questo fenomeno biologico era già noto agli antichi, poichè si era osservato, che certi individui e certe specie animali potevano impunemente assorbire quantità rilevanti di sostanze, tossiche, le quali in altri esseri producevano di necessità la morte. Di più gli antichi avevano trovato anche il modo, di rendere insensibili alcuni individui contro certi veleni, abituandoli a piccole dosi di questi.

L'*immunità congenita* verso i veleni di origine animale o vegetale è stata oggetto di molti studi e ricerche. Si è visto, per esempio, che il riccio è insensibile al veleno della vipera, la mangusta al veleno del cobra: le tartarughe, i pesci, i polli non risentono alcun danno dalla tossina tetanica, anche se viene loro iniettata in forti dosi: i ratti sono refrattari all'azione della tossina difterica.

L'immunità antitossica si può poi facilmente provocare in molti animali, mercè il trattamento ripetuto con piccole quantità di tossine. Allora si parla di *immunità antitossica, acquisita, attiva.* In questo caso tale immunità è essenzialmente differente da quella abitudine ad alcuni veleni (nicotina, arsenico, morfina), alla quale si dà il nome di *mitridatismo* (V. pag. 73), poichè negli animali immunizzati mercè le tossine, il siero di sangue acquista proprietà antitossiche e questo siero può essere utilizzato per l'immunizzazione o per la cura di altri animali.

L'immunità provocata in un individuo dal siero di un altro individuo attivamente vaccinato, si chiama *passiva.*

Questi fatti furono scoperti dal Behring, ed a lui ed all'Ehrlich dobbiamo le nostre conoscenze fondamentali su tale argomento.

L'Ehrlich riuscì ad immunizzare gli animali contro la ricina e la abrina e vide, che, elevando le dosi del veleno, l'immunità dell'animale trattato cresceva sino ad un certo limite, o che da esso si poteva ricavare un siero sempre più efficace. Calmette ed altri immunizzarono i conigli contro il veleno dei serpenti, Klemperer le capre contro le

tossine del bacillo botulinico e poi, dopo queste prime ricerche, infiniti sono stati gli esperimenti, fatti con somiglianti metodi, sui veleni che si son potuti ricavare dalle colture di tutti i microrganismi patogeni conosciuti.

È da notarsi anche, che sussiste una certa indipendenza tra immunità antibacterica e immunità antitossica, poichè può darsi, che, in un animale, reso insensibile ai prodotti tossici di un bacterio, questo bacterio possa benissimo vivere e moltiplicarsi, senza però dar luogo a fenomeni patologici.

L'immunità antitossica acquisita è essenzialmente *specifica,* cioè, mediante il trattamento di un animale con un dato veleno, si riesce a rendere l'animale insensibile solo di fronte a quel dato veleno e non verso di altri. Anche le antitossine, che si producono nel sangue dell'organismo durante il trattamento vaccinale, hanno pòtere di neutralizzare solo quel veleno, che servì alla vaccinazione dell' animale da cui si ricava il siero. Ma di ciò vedremo meglio nel prossimo capitolo.

Dobbiamo ora cercare di determinare il meccanismo dell'immunità antitossica e di esporre quali sono le ipotesi, che sono state formulate su tale questione.

È necessario anzitutto ritornare su quanto in breve esponemmo intorno all'azione dei veleni specifici.

Come si è detto, è oramai unanimemente riconosciuto, che l'intossicazione con veleni specifici dipende sovratutto dalla fissazione delle molecole tossiche sulle molecole protoplasmatiche: sensibilità di un dato tessuto per una certa tossina significa capacità, che il tessuto possiede di fissare le molecole di questa tossina: l'immunità ha luogo quando non sussistono le condizioni per questa fissazione. La possibilità della fissazione di una tossina su di un protoplasma è poi condizione necessaria, ma non sufficiente, per l'intossicazione, poichè, affinchè questa si verifichi, vi è bisogno che la tossina fissata possa esercitare la sua azione distruttiva sul protoplasma cellulare.

Ora, come anche si è visto, vi sono due diverse ipotesi destinate a rappresentarci questi fenomeni: una è l'ipotesi di Ehrlich, secondo la quale debbono esistere corrispondenze specifiche nelle strutture molecolari delle tossine e dei protoplasmi, affinchè questi secondi siano sensibili alle prime: inoltre la tossina possederebbe due gruppi atomici distinti, il *gruppo aptoforo,* destinato ad unirsi con un corrispondente gruppo molecolare del protoplasma, che è detto *ricettore,* e il gruppo *tossoforo,* a cui si debbono le proprietà tossiche.

Secondo un'altra ipotesi, la fissazione delle tossine sui protoplasmi non avverrebbe *secondo proporzioni* definite, ma dipenderebbe da *affi-*

nità di adsorbimento del protoplasma di fronte alle tossine e la quantità delle tossine adsorbite dipenderebbe dalla legge dell'azione delle masse e dal principio di ripartizione, e così si possono paragonare i fenomeni dell' intossicazione specifica ai fenomeni delle colorazioni elettive.

Dopo ciò cerchiamo di indagare più intimamente i meccanismi della immunità antitossica, meccanismi che, a quanto appare da certi esperimenti, possono essere vari in diversi casi.

A questo proposito si usa anzitutto distinguere l'immunità in *istogena* e in *umorale.*

L'immunità istogena è proprio quella, che dipende da condizioni interne dei protoplasmi cellulari, che costituiscono l'organismo refrattario al veleno.

Possono darsi i seguenti casi:

1.° Per una condizione naturale e congenita mancano nei protoplasmi dell'animale insensibile le condizioni per la fissazione su questi di una data tossina. Si parla allora di *immunità istogena, congenita.*

Ciò è stato messo in evidenza da Metschnikoff, il quale trovò, che le lucertole e le tartarughe sono insensibili all'azione della tossina tetanica. Si possono iniettare in questi animal grandi quantità di tossine, senza che compaiano segni di avvelenamento, e tuttavia nel sangue loro rimane la tossina intatta, tanto è vero, che, anche dopo qualche mese, si può con questo sangue uccidere topi e cavie. Dunque i protoplasmi cellulari delle lucertole e delle tartarughe non sono capaci nè di fissare, nè di trasformare, nè di neutralizzare con antitossine la tossina tetanica.

L'Ehrlich spiega questo fatto, ammettendo, che manchino nelle cellule delle lucertole e delle tartarughe i ricettori specifici per la tossina tetanica, e perciò parla di *immunità da mancanza di ricettori.*

Possiamo però interpretare tali fenomeni come dipendenti dal fatto, che il coefficiente di adsorbimento del protoplasma, di fronte alla tossina, sia assai minore del coefficiente di soluzione della tossina nei liquidi dell' organismo, in modo che la tossina resta in soluzione in questi liquidi, come per es., il citoplasma delle cellule di un tessuto qualsiasi non adsorbe i colori basici di anilina sciolti nell'alcool, ma lascia questi inalterati nel solvente.

2.° I protoplasmi di un animale, congenitamente sensibile, dopo un adatto trattamento dell'animale stesso, diventano incapaci di fissare ulteriori quantità di tossina.

Questa specie di immunità si chiama *immunità istogena, acquisita* e, secondo l'Ehrlich, si può spiegare o per la *scomparsa di ricettori*

durante il trattamento vaccinale, o perchè i ricettori esistenti vengono saturati con derivati delle tossine, dei quali il gruppo aptoforo è intatto e il gruppo tossoforo è alterato *(tossoidi)*.

3.° I protoplasmi di un animale sono capaci di fissare la tossina, ma non ne subiscono l'azione deleteria.

Anche questa *immunità istogena è congenita,* ed un bell'esempio di essa ci è stato fornito dal Metschnikoff. Il caimano è, come la tartaruga, insensibile alla tossina tetanica, e può sopportare, senza mostrar fenomeni morbosi, grandi dosi di questa sostanza. Ma dal sangue del caimano scompare ben presto la tossina, il sangue non è più tossico per i topi, ed esercita anzi una azione antitossica, il che ci dimostra, che la tossina non è stata distrutta, ma fissata dalle cellule del caimano, poichè è certo che non vi è produzione di antitossina, se la tossina non è stata fissata dai tessuti.

4.° Può darsi che in un animale tutti i tessuti posseggano affinità per una tossina, ma che questa affinità sia maggiore per i tessuti meno importanti, e che d'altra parte questi non risentano l'azione deleteria del veleno, che pur son capaci di fissare. Allora il veleno è adsorbito tutto da questi tessuti, i quali producono anche antitossine, e i tessuti più elevati e più sensibili restano liberi dal veleno.

Questa immunità, che pure è *congenita,* non è assoluta, perchè con dosi crescenti di veleno si giunge ad un limite, dopo il quale i tessuti insensibili non sono più capaci di fissare tutto il veleno e questo attacca anche gli altri.

Un esempio di questa immunità ci è stata fornita da Roux e Borrel, i quali hanno dimostrato, che certe specie animali sono sensibilissime all'iniezione intracerebrale del veleno tetanico, mentre, se il veleno viene iniettato sotto la pelle, non compaiono i fenomeni di intossicazione. Ciò fa credere, che gli altri tessuti adsorbano la tossina tetanica, la quale così non può arrivare agli elementi nervosi, che specificamente risentono del veleno.

L'immunità *umorale* o *ematogena* è quasi sempre *acquisita,* e consiste in questo, che la tossina introdotta o che si forma nell'organismo immune, non si può più fissare sui tessuti di questo, perchè trova nel sangue dell'animale sostanze *(antitossine)* che hanno, di fronte alla tossina, una affinità maggiore, che non i protoplasmi cellulari.

Secondo l'Ehrlich, il gruppo aptoforo della tossina verrebbe saturato dall'antitossina, perciò scomparirebbe ogni possibilità della fissazione di essa nelle cellule.

Dell'immunità umorale si distinguono due forme: *immunità antitossica attiva* e *immunità antitossica passiva.*

L'*immunità antitossica, ematogena, attiva,* è sempre acquisita, e si produce in un animale, per sua natura sensibile, mediante il trattamento con piccole dosi di tossina.

Sotto l'azione di questa tossina vengono elaborate dai tessuti stessi dell'animale le antitossine specifiche, alle quali l'animale deve poi la refrattarietà, quando nel suo corpo vengano introdotte anche cospicue quantità di tossine (V. il capitolo IV sui sieri specifici).

L'*immunità antitossica, ematogena, passiva,* è pur essa acquisita, e si produce in un animale, iniettando in esso antitossine già preparate e pronte a neutralizzare ogni quantità di tossina.

Nel meccanismo di queste due forme d'immunità sussiste dunque la differenza, che nel primo caso le antitossine sono elaborate nell'animale stesso che diviene immune, in conseguenza d'una reazione dei suoi tessuti (e perciò questa forma si chiama attiva), mentre nel secondo caso le sostanze antitossiche vengono dall'esterno fornite all'animale, il quale si comporta passivamente, poichè la neutralizzazione avviene in esso, come avverrebbe *in vitro.*

Un'altra differenza però, che ha anche grande interesse pratico, è la seguente. L'immunità attiva, che dipende da alterazioni e cangiamenti del metabolismo di certi territori cellulari, è caratterizzata da una grande stabilità e può durare mesi ed anni, poichè sembra anche, che la produzione delle antitossine prosegua per molto tempo, dopo che è cessato il trattamento vaccinale. Al contrario l'immunità passiva è sempre di breve durata, e le antitossine, introdotte nell'animale, presto scompaiono dal suo organismo, perchè vengono eliminate per gli emuntori, o perchè subiscono l'opera trasformatrice e distruttiva dei tessuti, nè se ne rinnuova la produzione.

Al contrario, l'insensibilità alle tossine compare molto più rapidamente nel caso dell'immunità passiva, che non quando l'animale venga vaccinato attivamente, e ciò si comprende con facilità, se si pensa, che, nel primo, caso le antitossine sono già pronte, nel secondo debbono venire elaborate dall'organismo stesso. Quindi, se vi è bisogno di produrre una immunità rapida (come per es. quando il medico debba provvedere subito alla protezione d'individui, che si sono già esposti a un contagio), è bene usare un siero come mezzo vaccinale, se invece non vi è fretta per produrre la resistenza contro una infezione, è meglio applicare i metodi, che valgono per stabilire una immunità attiva e duratura.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

Sull'*immunità* esistono un numero estremamente grande di pubblicazioni. Qui ricorderemo soltanto alcuni lavori fondamentali, quelli ove si trovano molte indicazioni bibliografiche, e le monografie e i trattati, che riassumono in forma sintetica le più importanti questioni dell'argomento.

Si consulti, la *Zeitschrift für Immunitätsforschung*, Fischer, Jena e il Kolle e Wassermann, *Handbuch. der pathog. Mikroorganismen*, Fischer, Jena, II ediz., 1910, 1914.

Lustig, *Malattie infettive*, ecc., Milano, vol. I e II, 1913-14.

Metschnikoff, *Immunität bei Infektionskrankheiten*, Jena 1902.

Deutsch e Feistmantel, *Die Impfstoffe und Sera*, Lipsia 1903.

v. Dungern, *Die Antikörper*, Jena 1903.

Dieudonné, *Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie*, Lipsia 1903 (vi è una estesa bibliografia).

Intorno alla *dottrina fagocitaria:*

Roser, *Beiträge zur Biologie niederster Organismen*, Marburg 1881. — *Entzündung und Heilung*, Lipsia 1886.

Stahl, *Botanische Zeitung*, n. 10-12, 1884.

Metschnikoff, *Virchow's Archiv*, vol. XCVII, 1884, pag. 502. — *Annal. de l'Institut Pasteur*, vol. III, 1889, pag. 664; vol. IV, 1890, 1892. — *Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation*, Paris 1892. — *Die Immunität*, Jena 1897. Vedi anche: *Annal. de l'Institut Pasteur* del 1895; nonchè il capitolo sulla fagocitosi nell'*Handb. der path. Mikroorg.* di Kolle e Wassermann.

Gamaleia, *Annal. de l'Institut Pasteur*, 1889, p. 543.

Bouchard, *Essai d'une théorie de l'infection*, X Congresso internazionale medico, Berlino 1890.

Lebert, *Die Entstehung der Entzündung*, 1901.

Brieger, Kitasato e Wassermann, *Zeitschrift f. Hygiene*, vol. XII, 1892, pag. 137.

Ehrlich, *Deutsche med. Wochenschr.*, 1891 e *Zeitschr. f. Hygiene*, vol. XII, 1892. — *Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes*, 1891. — *Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung*, Berlin, Hirschwald, 1904 (molto importante).

Vailard e Vincent, *Annales de l'Institut Pasteur*, vol. VI e VII, 1891 e 1892.

Vailard e Bouget, *Ann. de l'Institut Pasteur*, vol. VI, 1892.

Lubarsch, *Centralbl. f. Bakteriol.*, vol. VI, n. 17-20. — *Untersuchungen über die Ursachen der angeborenen und erworbenen Immunität*, Berlin 1891. — *Zeitschr. f. klin. Medicin*, XVIII e XIX. — *Zur Lehre von den Geschwülsten und Infectionskrankheiten*, 1899. — *Ergebnisse f. Allg. Pathologie*, Wiesbaden 1896-97.

Denys e Kajsin, *La cellule*, vol. IX, 1893.

Denys e Havet, *La cellule*, vol. X, 1894.

Metschnikoff, *Immunität*, Fischer, Jena 1897, *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1897, 1899, 1900, n. 1.

Kolle e Wassermann, *Die Lehre von den Phagocyten*, ecc., vol. II, 1913 (contiene molta bibliografi).

Intorno alle *proprietà bactericide del sangue e dei liquidi dei tessuti:*

LONDON, *Archives des sciences biolog. de St. Petersbourg*, vol. V.

WECHSBERG, *Wiener klin. Wochenschr.*, 1902; *Zeitschr. f. Hyg.*, vol. XXXIX, 1902.

EHRLICH und SACHS, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1902.

NEISSER und WECHSBERG, *Münch. med. Wochenschr.*, 1901.

PFEIFFER und FRIEDBERGER, *Deutsche med. Wochenschr.*, 1901.

MOXTER, *Centr. f. Bakteriol.*, XXVI, 1899.

PFEIFFER und MARX, *Deutsche med. Wochenschr.*, 1898, e *Zeitschr. f. Hygiene*, vol. XXVII, 1898; *Deut. med. Wochenschr.*, 1898.

PFEIFFER und KOLLE, *Centr. f. Bakt.*, 1896.

PFEIFFER, *Deutsche med. Woch.*, 1894; *Zeitschr. f. Hygiene*, XIX, 1895.

BAIL, *Centr. f. Bakt.*, 1903.

GALEOTTI, *Lo sperimentale*, 1899-900.

FRIEDBERGER, nel KOLLE e WASSERMANN, *Handbuch, der pathog. Mikroorganismen*, vol. II, 1913.

Sulle *opsonine* vedi:

WRIGHT and DOUGLAS, *Proceed. Royal Soc.*, London, vol. LXXII, 1904 e vol. LXXIV, 1905.

AXAMIT e ISUDA, *Wiener klin. Wochenschr.*, 1907.

WEINSTEIN, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1906.

NEUMANN, *Centralbl. f. Bakteriol.*, vol. 44, 1907.

HEKTOEN, *Journal of the American med. Assoc.*, vol. XLVI, 1906.

LEVADITI e IMMAN, *C. R. Soc. de biologie*, vol. LXII, 1907.

LEVADITI e KÖSSLER, *C. R. Soc. de biologie*, vol. LXII, 1907.

SAUERBECK, *Neue Tatsachen und Theorien in der Immunitätsforschung. Wiesbaden. Bergmann*, 1907 (Vi si trova tutta la bibliografia sulle opsonine, sulle bacteriotropine e sulle aggressine).

Sui *fermenti proteolitici bacterici:*

EMMERICH und FOWITZKY, *Zeitschr. f. Hygiene*, vol. XXXVI.

EMMERICH, FOWITZKY und KORSCHUN, *Immunität. Centralblatt. f. Bakter.*, 1902.

SOBERNHEIM, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1902.

SCHREIBER, *Berl. tiérärztl. Wochenechr.*, 1902.

Sull'*immunità antitossica e sulla teoria di Ehrlich* vedi:

ASCHOFF, *Ehrlich's Seitenkettentheorie*, Jena 1905.

RÖMER, *La teoria delle catene laterali* (trad. Bertarelli), Torino 1905.

MÜLLER, *Vorlesungen über Infektion und Immunität*, Jena 1904.

KRAUS e LEVADITI, *Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung.*, 1907.

KRAUS und JOACHIM, *Wiener klin. Wochenschr.*, 1903, n. 50.

BEHRING, varie pubblicazioni nella *Deutsche med. Wochenschrift*, 1890, n. 49-50, 1898, n. 5. — *Zeitschr. f. Hygiene*, 1892. — *Atti del Congresso internazionale d'Igiene*, 1897.

EHRLICH, *Deutsche mediz. Woch.*, 1891, n. 12 e 14. — *Zeitschr. f. Hygiene*, 1892. — *Klin. Jahrb.*, 1898. — *Berl. klin. Wochenschr.*, 1898, n. 12

Buchner, *Münchner med. Wochenschrift*, n. 37, 38, 1894 ed anni successivi fino al 1901.

Calmette, *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1895, p. 125.

Wassermann und Takaki, *Berliner klin. Woch.*, 1899, n. 1. — *Deutsche med. Woch.*, 1897, n. 17. — *Berl. klin. Woch.*, 1898, n. 1, 10.

Roux e Vaillard, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1897, p. 45.

Ehrlich e Morgenroth, Kolle e Wassermann, in *Handbuch. d. path. Mikroorg.*, Jena 1910-1913.

CAPITOLO III.

Mezzi atti a conferire l'immunità. — Vaccinazioni.

L'innesto del vaiuolo leggero è la forma più antica di immunizzazione. Questo trattamento *(variolizzazione)*, ora dimenticato, ma sempre in favore al principio dello scorso secolo, consisteva nell'inoculare a persone sane il contenuto di pustole vaiuolose, e così si produceva in loro una malattia di forma assai benigna, che premuniva dalle forme più gravi.

Dalla *variolizzazione*, talvolta molta pericolosa, si venne, per opera del Jenner, nel 1796, all'*innesto del vaccino*, in seguito alla nota osservazione che, superato il vaiuolo vaccino, l'organismo acquista una immunità quasi eguale a quella che lascia il vaiuolo vero. Il Jenner dimostrò, che il contenuto della pustola vaccina (*cow-pox*) si può innestare da uomo ad uomo, continuamente e sempre con identico effetto. Si vide più tardi, che l'immunità, per tal modo acquista, è di breve durata: talchè si deve ripetere la vaccinazione.

Già subito dopo i primi esperimenti jenneriani, si tentarono altre inoculazioni preventive contro varie malattie, ma senza effetto. Il termine di *vaccinazione*, proveniente dal primitivo uso del vaccino come mezzo di prevenienza, è stato usato per indicare in genere i procedimenti atti a immunizzare attivamente e specificamente gli organismi contro le varie malattie infettive. Le grandi scoperte del Pasteur e del Koch aprirono nuovi orizzonti, e col progredire dei metodi di ricerca e si escogitarono varie pratiche vaccinali, delle quali alcune hanno un'efficacia oramai accertata, per altre invece l'efficacia è ancora molto discussa.

La bontà di un vaccino consiste nel conferire all'organismo una stabile resistenza contro una determinata malattia, senza porre a rischio la vita del vaccinato e senza dare occasione ad accidenti morbosi con l'atto stesso della vaccinazione.

Vediamo adesso quali sono i principali metodi di immunizzazione, a seconda delle varie specie di immunità, che si vuole produrre negli animali.

I. — Mezzi per produrre una immunità non specifica.

A tale scopo vengono usati *bacteri non specifici*, o *prodotti bacterici*, od altre *sostanze chimiche*, che non conferiscono di per sè una durevole immunità a tutto l'organismo od una accentuata resistenza di fronte ai veleni bacterici, ma solo premuniscono momentaneamente e localmente.

Con *bacteri viventi* si intraprese una lunga serie di queste vaccinazioni. Sembra che non solo i cocchi viventi dell'erisipela, inoculati dapprima ad animali molto sensibili al carbonchio, possano rendere difficile poi l'attecchimento di questo (Emmerich), ma anche le *culture morte* di questi micorganismi, pare che impediscano e ritardino lo sviluppo del carbonchio.

Questo secondo fatto non può più essere spiegato con l'antagonismo biologico, che si dice sussistere fra le due specie bacteriche, ma va considerato come un fenomeno di immunità non specifica, provocato dagli streptococchi uccisi.

Tutte le sostanze, capaci di determinare un processo infiammatorio, cagionano anche uno stato locale di immunità (Buchner). Il significato dunque della infiammazione sarebbe prevalentemente difensivo, nel senso di produrre e di accumulare in una data regione sostanze od elementi dotati di azione bactericida.

Inoculando sotto cute o nel peritoneo diversi prodotti bacterici, si resero *resistenti* gli animali, ma non già completamente *immuni,* verso l'infezione colerica. E, partendo da queste osservazioni, si cercò infine di curare il tifo addominale, nell'uomo, con colture sterilizzate del piocianeo e di altri microrganismi, come aveva già fatto il Cantani col *bacterium termo* per la tubercolosi.

Con altre *sostanze organiche non bacteriche,* iniettate nel sangue, quale l'estratto di timo, di testicoli di vitello (Wooldridge), si rendono resistenti alcuni animali all'azione del bacillo del carbonchio, del pneumococco: e queste sostanze adoperate come substrato nutritivo pei bacteri patogeni, diminuiscono la virulenza di essi (Buchner, Brieger, Kitasato e Wassermann).

Una certa resistenza di fronte agli agenti infettivi si può del pari conferire con molte altre *sostanze organiche:* con la colla d'ossa, con

le caseine vegetali, con l'estratto di carne, ecc. Queste sostanze per la loro composizione chimica, provocano o una forte alcalinità del sangue, oppure una leucocitosi.

E così molte altre *sostanze chimiche non bacteriche* conferiscono, agendo come le suaccennate, una certa immunità contro le malattie da infezione. Tali sono l'acido cinnamonico e i sali di cantaridina (Liebreich), che si usarono contro la tubercolosi (Landerer); la spermina sciolta in mezzi alcalini (Poehl), che fu raccomandata contro il carbonchio, la morva e la pneumonite (Loewy e Richter); il tricloruro di iodo contro il mal rosso dei suini e la difterite (Schütz, Behring); i fermenti digestivi contro il colera (Hueppe); la papaiotina, in soluzione al 2 % e le soluzioni molto diluite di abrina e di ricina, immunizzano fino ad un certo grado il coniglio contro il carbonchio (Pawlowski).

È opinione generale, che tutte queste sostanze, come pure l'*acido nucleinico,* il *siero di sangue,* il *brodo,* la *soluzione fisiologica di cloruro di sodio,* provochino una *resistenza* per parte dell'organismo, la quale cessa collo sparire dei fenomeni reattivi locali, o col ritorno allo stato normale dei leucociti del sangue.

II. — Mezzi per conferire l'immunità antibacterica specifica attiva e passiva.

1. — *Vaccinazioni con microrganismi viventi, ma attenuati.* — I primi esperimenti d'*immunizzazione con microrganismi viventi* furono quelli del Pasteur, fatti mediante culture del colera dei polli e del carbonchio, attenuate nella loro virulenza. Questo metodo si fonda sulla possibilità di diminuire artificialmente nei bacteri la loro virulenza, pur mantenendoli in vita. I bacteri indeboliti non provocano più negli animali un'infezione micidiale, ma producono una malattia abortiva, capace però di difenderli, in seguito, da una possibile infezione naturale, provocata da microrganismi virulenti della medesima specie.

Il materiale vaccinale è costituito da *culture pure* e *attenuate,* ciò che si ottiene per varie vie:

a) Col coltivare i microbi per *molto tempo su terreni nutritivi artificiali.* Il bacillo del colera dei polli coltivato a lungo in brodo alcalino, in presenza dell'aria, si attenua, e, inoculato nei polli, produce un'affezione locale, che li premunisce contro la malattia. Si raggiunge il medesimo fine facendo subire alle culture l'azione del sole, dell'elettricità, di forti pressioni.

b) Col conservare il materiale infettante a *temperature sfavorevoli,* ossia molto alte o molto basse. Per esempio, tenendo le culture del b. del carbonchio a 45°-43° da 1 a 12 giorni; Pasteur ottenne vaccini di varia virulenza, conosciuti sotto il nome di I e II vaccino. Questo metodo venne usato anche per il carbonchio sintomatico (Arloing e altri).

c) Con alcune *sostanze chimiche,* che, venendo in contatto coi microbi virulenti, hanno virtù di indebolirli. Così agiscono, per esempio, l'acido fenico, il bicarbonato di potassa sul bacillo del carbonchio, il tricloruro di iodio sul bacillo della difterite.

d) Col *passaggio* del microrganismo o del veleno *attraverso il corpo di animali* poco sensibili verso una determinata infezione. Un esempio lo abbiamo nel microbo del mal rosso dei suini, che, innestato nel coniglio, per sua natura poco recettivo a questa infezione, rimane attenuato.

e) Coll'*essiccamento :* metodo usato dal Pasteur per immunizzare contro la rabbia. Il virus rabbico si trova nel midollo spinale di conigli artificialmente infettati; facendo essicare alcuni di tali midolli lentamente, a 20°, in recipienti contenenti della potassa, si ottengono vaccini più o meno attivi, a seconda del tempo che ha durato l'essiccamento.

2. — *Vaccinazioni con germi patogeni non attenuati.* — I germi virulenti si possono inoculare in numero molto piccolo in animali insensibili, oppure in un tessuto poco sensibile alla loro azione, oppure si possono introdurre nel corpo, aumentando contemporaneamente la resistenza dell'inoculato. Questo procedimento ha ultimamente acquistato una certa importanza per le vaccinazioni negli animali, ma per l'uomo è sempre troppo pericoloso. Si tratta cioè, di inoculare siero protettivo contemporaneamente o subito dopo l'iniezione dei germi virulenti. Tale metodo, che può venir chiamato *inoculazione mista* o *siero-vaccinazione* è stato adoperato da Lorenz e Leclainché nel mal rosso dei suini, da Kolle nella peste bovina, da Sobernheim nel carbonchio.

3. — *Vaccinazioni con germi uccisi.* — Toussaint vide che, *riscaldando* a 55° per 15' le culture di carbonchio, queste potevano essere adoperate come vaccino. Successivamente Salmon e Smith ottennero l'immunità degli animali contro la peste suina, inoculando loro le culture uccise dei bacteri di questa malattia. Come mezzo per uccidere le culture si può adoperare il calore o 60°-70° per un tempo maggiore o minore, come è stato praticato da Kolle con le culture di colera, da Wright per il tifo, da Haffkine per la peste, ecc., ma nella prepara-

zione di questi vaccini conviene aver cura che i germi siano uccisi, senza che vengano distrutte le sostanze bacteriche, che stimolano l'organismo animale alla produzione dei corpi immunizzanti. Un buon mezzo per uccidere i germi senza troppo alterarli consiste nel sottoporli all'azione dei raggi ultravioletti (Lanzillotta). Servono anche bene alcune sostanze antisettiche in piccola concentrazione (acido fenico, etere, cloroformio).

Questo metodo di vaccinazione antibacterica è oggi il più largamente usato contro il tifo, il paratifo, il colera, la febbre maltese, ecc. Praticamente si procede così. Si coltivano i bacteri su strati di agar, disposti in larghe scatole di vetro o in bottiglie apposite a fondo largo e piano. Dopo 24-48 ore di sviluppo si distaccano i bacteri del terreno di cultura e si sospendono in soluzione fisiologica contenente il 0,5 °/₀ di acido fenico; si ottiene così ciò che si chiama un'*emulsione bacterica*. In questa si contano i germi contenuti in una unità di volume, mediante l'apparecchio di Thoma-Zeiss che serve per i corpuscoli rossi, oppure si determina più grossolanamente il contenuto bacterico, mediante apparecchi speciali detti *opacimetri* (opacimetro di Porcelli-Titone). In genere questi *vaccini bacterici* debbono contenere varie migliaia di milioni di germi per centimetro cubico. Si conservano in fialette sterilizzate, ma il loro uso deve farsi entro un non lungo periodo di tempo (due o tre mesi), poichè più tardi si alterano le sostanze che costituiscono i bacteri, e scompare il loro potere vaccinante. Le iniezioni di questi vaccini si fanno sotto cute, in dosi di 0,5-1,5 cmc. e si ripetono due o tre volte aspettando che, tra una volta e l'altra, sia scomparsa la reazione generale o locale, che sussegue ad ogni iniezione.

Secondo il Wright le prime vaccinazioni provocano una *fase immunitaria, negativa* cioè uno stato in cui gli anticorpi sono scarsi e vi è piuttosto una predisposizione all'infezione. A questa fase, che dura pochi giorni, sussegue la *fase immunitaria, positiva*; le sostanze protettive aumentano nel sangue e l'organismo è veramente difeso dalla infezione. Queste conclusioni del Wright non sono state da tutti confermate, onde l'opinione che l'individuo in corso di vaccinazione sia più esposto al pericolo di infettarsi non è generalmente ammessa.

Si fanno anche vaccini bacterici *misti* o *polivaccini* (Castellani), unendo insieme specie bacteriche affini o anche diverse. Per es., il trivaccino con tifo, paratifo A, paratifo B; il tetravaccino con tifo, i due paratifi e il colera; il pentavaccino con tifo, i due paratifi, il colera e il melitense.

In questo modo, con una sola pratica vaccinale, si riesce a proteg-

gere un individuo verso più infezioni. Sui resultati pratici di queste vaccinazioni si veggano i capitoli sul tifo e sul colera.

4. — *Vaccinazioni con i nucleoproteidi che si possono estrarre dal corpo dei bacteri.* — Il nucleoproteide bacterico, estratto dal bacillo della peste col metodo di Lustig e Galeotti, ha mostrato di possedere eccellenti qualità vaccinali per i topi e per le scimmie sperimentalmente infettate. Questa sostanza è stata largamente usata anche nell'uomo in Australia e in America (Dessy). Tiberti ha visto che è possibile, mediante ripetute inoculazioni di nucleoproteide del b. del carbonchio, conferire una immunità attiva contro questa malattia. Da molti altri bacteri patogeni si ricavarono nucleoproteidi specifici.

Si può praticare la vaccinazione anche colle così dette *bacterioplasmine,* che vengono estratte dai corpi bacterici, dopo averli triturati e sottoposti ad alte pressioni (metodo di Buchner). In seguito ad iniezioni di queste sostanze, appaiono nell'organismo animale le stesse sostanze bactericide, che vi si riscontrano dopo l'inoculazione di culture uccise.

5. — *Mezzi per conferire l'immunità antibacterica, specifica, passiva.* — Questi mezzi sono i sieri bactericidi, ricavati dagli animali immunizzati attivamente, con uno dei metodi sopradescritti. È necessario però che l'animale, che deve fornire il siero, sia stato vaccinato ripetutamente e a lunghi intervalli, in modo che fra una inoculazione e l'altra si svolga completamente quella reezione organica, dalla quale appunto dipende la produzione degli anticorpi. Si è anche tentato di adoperare, come mezzo di prevenzione per l'uomo, il sangue di individui guariti da una malattia infettiva. Così propose il Lazarus per il colera. È difficile però che il sangue di un individuo, spontaneamente guarito, contenga sostanze bactericide in quantità, come il sangue di animali vaccinati ripetutamente e per molte volte.

III. — Mezzi per conferire l'immunità antitossica specifica attiva e passiva.

A questo scopo si adoperano le tossine bacteriche extracellulari: in pratica si iniettano negli animali integralmente i filtrati di culture in brodo; giacchè le tossine che, con vari metodi chimici, si tenta di ricavare da questi filtrati sono sempre poco attive.

Si comincia con l'inoculare negli animali quantità molto piccole di tossina. Adoperando i piccoli animali di laboratorio occorre cominciare con tossine attenuate (mediante bicloruro di iodio, liquido di

Lugol, sali di calcio, ecc.). Nei cavalli, che sono gli animali preferibilmente adoperati, perchè danno quantità maggiori di siero e sono buoni produttori di antitossine, si comincia addirittura con i filtrati di colture immodificati.

In genere bastano poche inoculazioni con quantità molto piccole, per provocare una sufficiente immunità, ma per produrre nell'animale una completa insensibilità al veleno è necessario ripetere molte volte le iniezioni di tossine, con dosi sempre più alte.

Finora si praticarono immunizzazioni con le tossine della difterite, del carbonchio (Toussaint, Chauveau), con quelle del b. piocianeo (Charrin), dell'edema maligno (Roux e Chamberland), del proteo (Foà e Bonome), del b. tifogeno, del pneumococco, dei piogeni, del vibrione del colera, del b. della setticemia dei colombi (Gamaleia).

Come abbiamo già detto, l'immunizzazione antitossica riesce anche per veleni non bacterici, così si possono rendere gli animali insensibili a certe proteine tossiche vegetali (abrina, ricina, robina) e al veleno dei serpenti. Anche in questi casi la pratica immunizzante consiste nel trattare ripetutamente l'animale con quantità progressivamente crescenti di veleno.

Per conferire l'immunità antitossica passiva si usano i sieri, ricavati dagli animali immunizzati attivamente.

Gli animali, che hanno avuto una iniezione di siero, divengono per qualche tempo insensibili alle tossine e, poichè allora entrano in giuoco anche i poteri bactericidi naturali dell'organismo, si ha un'immunità totale contro l'infezione.

Nell'uomo questo trattamento con siero a scopo preventivo si usa con successo contro la difterite: le iniezioni di siero antidifterico, che si usano fare nei bambini sani, bastano a premunirli dalla malattia.

Secondo alcuni, l'immunità antitossica non è strettamente specifica; il siero degli animali resistenti all'azione della robina, preserva pure dalla ricina e dell'abrina (Ehrlich): il siero di animali immunizzati contro il tetano difende dal veleno dei serpenti (Roux); mentre quello degli animali immunizzati con questo veleno non serve contro il tetano; il siero dei conigli vaccinati contro la rabbia difende anch'esso dal veleno dei serpenti.

IV. — Vaccinoterapia.

Si chiama *vaccinoterapia* o *bacterioterapia* l'uso di vaccini bacterici (preparati come è stato descritto a pag. 279) durante il decorso di una malattia, con il fine di provocare una reazione immunitaria che conduca a guarigione. Si debbono al Wright i primi tentativi in questo

senso, tentativi che furono fatti molti e molti anni or sono; poi tale metodo cadde in disuso e solo recentemente è risorto ed ha trovato larghe applicazioni.

Oltre ai vaccini costituiti da bacteri semplicemente uccisi, si usano vaccini di bacteri sensibilizzati con anticorpi, o liquidi contenenti i prodotti della bacteriolisi specifica dei bacteri come usò di recente il Di Cristina per la cura del tifoso.

Questi liquidi si iniettano sotto la cute, o nelle masse muscolari o direttamente nelle vene. Le dosi debbono esser assai minori di quelle che si usano nell'individuo sano a scopo profilattico.

Si chiamano *autovaccini* quelli preparati con germi provenienti dall'infermo stesso, mentre quelli che si trovano in commercio sono preparati con colture di qualsiasi origine. Alcuni istituti fabbricano vaccini *polivalenti,* cioè con ceppi di molte e varie provenienze.

Alla iniezione del vaccino nell'ammalato si vede seguire una forte reazione generale (malessere, cefalea, aumento della febbre, tachicardia e talvolta vomito, orticaria, albuminuria), ma questi fenomeni in breve cessano, la temperatura si abbassa e si inizia un miglioramento che può condurre ad una rapida guarigione. Spesso occorre ripetere le iniezioni ad intervalli di qualche giorno.

La vaccinoterapia è stata oggi sperimentata su moltissime malattie: nelle infezioni suppurative e nella tubercolosi (Wright), nella polmonite (Colemann e Böllke), nella febbre di Malta (Reid), nella blenorragia cronica (Dieulafoy) e sovratutto nel tifo e nel paratifo, durante le epidemie di guerra su tutte le fronti. La bibliografia in tal riguardo è ricchissima.

Si è creduto e si crede ancora da alcuni, che la vaccinoterapia sia un processo strettamente specifico e su questo concetto si basa la preparazione e l'uso degli autovaccini, nel senso di iniettare, come antigeni, microrganismi della identica natura di quelli che infettano l'ammalato, onde provocare in esso la formazione di anticorpi capaci di agire il meglio possibile su questi microrganismi.

Ma tale concetto di specificità si deve ormai abbandonare, poichè si è visto che resultati quasi identici si ottengono, sia usando un vaccino della stessa specie, per es. un vaccino antitifico per un caso di vero tifo, sia vaccini di specie diversa, per es. vaccini antiparatifici o anticolerici o anticoli o antidissenterici, in casi di tifo. In questo caso si parla di *eterobacterioterapia* (R. Kraus, Decostello, Flexner, Micheli e Quarelli).

Questo metodo di cura con i vaccini eterologhi si riunisce ad un altro metodo, che ora è tornato in gran voga specialmente in America,

al trattamento cioè di varie infezioni, iniettando nell'ammalato proteine eterogenee. A ciò si dà il nome di *proteinoterapia*. Questo metodo non è nuovo, in quanto che da molto tempo è stata fatta l'osservazione del benefico influsso, che può avere la iniezione di sieri eterogenei (siero di cavallo normale, o sieri curativi qualsiasi) nel decorso di alcune infezioni, e si è visto anche, come abbiamo esposto a pag. 276, che derivati proteici di diversa natura possono conferire una resistenza generica (immunità non specifica) di fronte a vari bacteri.

Nella proteinoterapia sono state usate, e sembra con successo pari a quello dei vaccini omologhi ed eterologhi, le così dette deuteroalbumose di Merk (Lüdke), il latte sterilizzato o la caseina (Müller e Tanner, Schmidt, Eldelmann), alcune proteine vegetali, gli estratti di certi organi, ecc.

In conclusione si può dire, che l'iniezione endovenosa, e in minor grado l'iniezione sottocutanea o intramuscolare, di materiali proteici diversi e sovratutto di proteine bacteriche è capace di esercitare in certe infezioni una spiccata azione risolutiva e talora anche abortiva, in maniera affatto indipendente dalla natura delle proteine inoculate (Micheli e Quarelli).

Se ora cerchiamo una spiegazione di questo fatto ci troviamo nel campo delle ipotesi più diverse ed oscure. Ricordiamo brevemente qualcuna di esse.

Una prima ipotesi, corrispondente al concetto di specificità, da alcuni seguìto, per la vaccinoterapia, si basa sul fatto, che in certi infermi la quantità d'anticorpi bacteriolitici del siero di sangue è altissima, e tale da giustificare l'idea che si verifichi il fenomeno paradosso di Neisser e Wechsberg (vedi il capitolo sui sieri specifici). L'introduzione di nuovo antigeno, capace di assorbire parte di questi anticorpi, ridurrebbe la quantità di essi nel limite necessario alla bacteriolisi.

Una seconda ipotesi, sempre nel campo della specificità, considera lo stato anafilattico di certe malattie e la sua dipendenza da anticorpi sensibilizzanti. L'antigeno, introdotto con la pratica vaccinoterapica, servirebbe ad esaurire questi anticorpi e quindi a deanafilattizzare l'organismo. La reazione susseguente all'iniezione del vaccino curativo sarebbe appunto una reazione anafilattica.

Una terza ipotesi, che non considera più l'effetto della bacterioterapia come un fatto di specificità, si basa su alcune recenti ricerche (Fagiuoli, Weichardt e Schräder), secondo le quali l'iniezione di proteine eterogenee, bacteriche o no, in un animale in corso di immunizzazione, innalza rapidamente il contenuto di anticorpi nel sangue. La bacterioterapia o la proteinoterapia non avrebbero altro effetto che di

stimolare la produzione degli anticorpi necessari per l'uccisione dei microrganismi invasori e per la guarigione della malattia.

Secondo altri autori invece sarebbe la capacità complementare del sangue che si esalta sotto lo stimolo dalle proteine eterogenee.

Una quarta ipotesi infine ritorna ad uno dei concetti più semplici dell'immunità non specifica (v. pag. 250), cioè alla stimolazione della fagocitosi per l'influenza chemotattica positiva esercitata sui leucociti dalla proteina animale iniettata.

Per ultimo ricorderemo che l'efficacia della bacterioterapia o della proteinoterapia è in relazione strettissima con la reazione termica dell'organismo ammalato. Ciò è ammesso quasi da tutti gli autori, ad eccezione di pochi (R. Kraus, Penne e Cuenca). Secondo Micheli e Quarelli i vaccini agiscono proprio per l'azione tossico-pirogena che essi svolgono nell'infermo, e forse anche per l'azione locale iperemizzante, che, sotto lo stimolo del vaccino, si produce nei focolai morbosi, nei quali provoca fatti risolutivi e affretta la guarigione.

Quanto più viva (senza esser troppo tossica) è questa reazione, tanto migliori effetti possiamo attenderci dal trattamento degli ammalati col vaccino o con le proteine eterogenee, ma come questa reazione si traduca in azione terapeutica è ancora oscuro e difficile ad interpretare: essa sarebbe il *colpo di frusta*, che risveglia i meccanismi di difesa, che sonnecchiano nell'organismo ammalato.

V. — Trasmissione dell'immunità acquisita per eredità e coll'allattamento.

L'esistenza di specie di animali costantemente e per natura refrattarie alle malattie infettive, porgerebbe buon argomento per ammettere *a priori* la possibilità della *trasmissione ereditaria germinale dell'immunità acquisita;* ma invece non esiste sopra una questione di così grande importanza unità di vedute.

Evidentemente si può parlare di vera trasmissione germinale solo quando dal padre immune nascano figli immuni, perchè nella trasmissione della parte materna entrano in giuoco altri fatti, come ora vedremo, che complicano la questione.

Alcuni autori affermano che il padre può trasmettere ai figli l'immunità da lui acquistata; così Charrin e Gley per l'immunità del coniglio contro il piocianeo, e Tizzoni e Centanni per l'immunità contro la rabbia e contro il tetano. Invece da altre ricerche assai sistematiche, compiute dall'Ehrlich con la ricina e con l'abrina, risultò che il

padre non trasmette mai l'immunità alla prole, e così pure appare dalle ricerche del Vaillard nell'immunità contro il tetano, contro il carbonchio, contro il vibrione avicida. Anche il Lustig, che esperimentò con questi veleni nei polli, giunse alla stessa conclusione.

Invece dalla parte materna, negli animali superiori (vivipari), i figli possono ricevere l'immunità. Così risulta dagli esperimenti di Chavreau e di Thomas col carbonchio sintomatico, e da molte altre somiglianti ricerche. Ma si tratta non di una trasmissione germinale, si bene di una trasmissione per la via della placenta.

Si possono dare tre casi: 1.° la madre infetta trasmette il contagio al feto; guariscono ambedue e ciascuno fabbrica per conto suo le sostanze immunitarie di difesa. Il figlio nasce immune di una immunità attiva; 2.° la madre, durante la gestazione, riceve sostanze tossiche che le conferiscono l'immunità: tali sostanze attraverso la placenta possono passare al feto, che si immunizza attivamente; 3.° la madre prima della gestazione era già immune; nel suo sangue si trovavano anticorpi in abbondanza; questi passano al feto il quale riceve una immunità passiva, e di breve durata. Infatti Hübner e Ehrlich assicurano che questa immunità dei figli non dura più di due o tre mesi dopo la nascita.

Inoltre l'Ehrlich mise in evidenza l'importanza dell'*allattamento* nella trasmissione dell'immunità della madre ai figli.

L'Ehrlich fece allattare da una femmina normale topi di madre immunizzata, e da una madre immunizzata quelli nati, quasi contemporaneamente, da topi normali; i primi, dopo 27 giorni, avevano un grado molto debole di refrattarietà, mentre era assai più intensa l'immunità dei secondi.

Questi risultati sono confermati dal fatto, che Brieger, Ehrlich e Klemperer dal latte di animali immunizzati ricavarono antitossine. L'Ehrlich insiste sull'importanza dell'allattamento naturale, anche per riguardo all'uomo ed affermò, che esso, in confronto dell'allattamento artificiale, può molto meglio premunire i neonati nel primo anno di vita da molte malattie infettive. Specialmente per rispetto alla sifilide è palese questa sua efficacia; il latte di madre, che abbia acquistato refrattarietà verso questo morbo, ha infatti un potere curativo abbastanza notevole per il poppante, che di sifilide sia affetto.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

Sulle *vaccinazioni* ricordiamo alcuni dei più recenti lavori:

LUKSCH e LEVER, *Corresp. Blatt. f. Schweiz. Aertze,* 1910, N. 42.

CASTELLANI, *Brit. med. Journ.,* 1916, 26 febbr.

PRATTE. JOHNSON, *South afr. med. Rec.*, 1916, 26 febbr.
WIDAL e SALIMBENI, *Presse méd.*, 1917, 4 genn.
BAERTLEIN e GRÜNBAUM, *Münch. med. Woch.*, 1916, N. 12.
REESE e SATTERLEE, *Journ. of Am. med. Ass.*, 9 dic. 1916.
DE BLASI, *Bull. R. Acc. med. di Roma,* 1917, f. 5.°, pag. 231.
IZAR, *Sperimentale,* 1917, f. 1 e 2.
BELFANTI, *L'Ospedale Maggiore* N. 9, 1915.
GRIXONI, *L'attualità medica*, Milano, Cordani, 1915.
SNERY, *Bull. of J. Hopkins. Hosp.*, 1918, pag. 57.
ARMAND-DELILLE, PAINEAU e LEMOIRE, *Bull. et mem. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris,* 1917, p. 854.
ALLÉE e BAZY, *C. R. Acad. des Sc.*, 1917, N. 26.
CASTELLANI e TAYLOR, *Brit. med. Journ.*, 1917, 15 sett.
MOIGNIC, SESARY, DEMOUCHY, *C. R. Soc. Biol.*, 1918, p. 2099.
CECIL, *Am. Jour. of med. Sc.*, 1918, pag. 781.

Sulla *bacterioterapia* e sulla *proteinoterapia* la bibliografia è ricchissima. Ricorderemo solo qualche lavoro più importante:

PENNUTI, *Policlinico,* 1915, N. 2 e 1917, N. 2.
ISHIKAWA, *Zeitschr. f. Imm. Orig.*, vol. 23, 1914.
DI CRISTINA, *La Pediatria,* 1916, N. 1,
CARONIA, *La Pediatria*, 1917, vol. XXV, f. 1.
FAGIUOLI, *Morgagni*, 1915, N. 10. *Riforma Medica,* 1916, N. 14.
MICHELI e QUARELLI, *Riv. crit. di Clin. med.*, XIX, N. 5, 6, 7, 1918.
BESSAN, *Deutsche med. Wochensch.*, 1917, N. 17.
WEICHARDT, *Münch. med. Woch.*, 1915, N. 45.
LÜDKE, *Münch. med. Woch.*, 1915, N. 10.
FLEXNER, *Wien. Klin. Woeh.*, 1916, N. 21.
WEICHARDT e SCHRADER, *Münch. med. Woch.,* 1919, N. 11, p. 289.

Sulla *trasmissione ereditaria dell'immunità* vedi:

EHRLICH, *Zeitschr. f. Hygiene*, 1892.
TIZZONI e CENTANNI, *Deutsche med. Woch.*, 1892. — *Centralblatt f. Bakteriologie*, vol. VIII.
VAILLARD, *Sur l'hérédité de l'immunité acquise. Annal. de l'Institut Pasteur*, 1896.
LUSTIG e GALEOTTI, *Rendiconti della R. Accademia dei Lincei*, 1897.
MAFFUCCI, *Ricerche sperimentali intorno al passaggio del veleno tubercolare dai genitori alla prole*, Firenze 1900.
LUSTIG, *Rendicouti dell'Accademia dei Lincei*, vol. XIII, serie 4.°, fasc. 2.°, 1904.

CAPITOLO IV.

I sieri specifici.

Allorchè nel 1890 Behring e Roux, indipendentemente l'uno dall'altro, enunciarono la grande scoperta, che il siero di un animale immunizzato contro la difterite, poteva salvare altri animali dall'infezione difterica, si aprì una nuova era per lo studio e per la cura delle malattie infettive, e contemporaneamente si iniziarono altre importantissime ricerche, destinate a gettare una viva luce sui fenomeni più misteriosi e complessi nella chimica degli organismi viventi.

Ben presto infatti, come vedremo fra poco, dalla preparazione dei sieri antitossici si passò a quella dei sieri bactericidi: poi si produssero sieri citolitici, sieri agglutinanti, sieri precipitanti, ecc. e si vide così, che la preparazione dei sieri curativi (antitossici e bactericidi) dipende, come caso speciale, da una legge biologica che ha molto maggiore estensione.

Si constatò infatti che, iniettando in un animale elementi dotati di una certa attività di ordine biologico, compaiono nel siero di sangue di questo animale, sostanze capaci di inibire o di modificare tali attività, e questo principio generale è stato chiamato *legge degli anticorpi*, o *legge di Behring*, dal nome dello sperimentatore, che stabilì le basi sperimentali di questo principio.

Anticorpo significa appunto una sostanza che viene a trovarsi nel siero di un animale, acconciamente trattato, e che è dotata di proprietà inibenti o modificatrici.

È da notarsi, che in genere non è possibile separare in stato di purezza l'anticorpo dal siero che lo contiene, e quindi si usa spesso indicare il contenente per il contenuto e, per es., di chiamare antitossina, il siero in cui questa ignota sostanza è disciolta.

Gli anticorpi sono certamente sostanze proteiche, e probabilmente sono le stesse proteine che costituiscono le cellule e i succhi organici, proteine che ricevono una impronta speciale per il trattamento che l'animale subisce.

Secondo il Müller gli anticorpi appartengono al gruppo delle globuline, perchè, se da un siero attivo si precipita con il solfato di magnesia la globulina, esso resta quasi inefficace, mentre il precipitato di globulina contiene l'anticorpo in quantità.

Si chiamano con termine generale *antigeni* le sostanze, su cui gli anticorpi agiscono e che sono quelle stesse le quali, iniettate nell'animale da cui si ricava il siero, provocano in esso la comparsa degli anticorpi. Così la tossina difterica è l'antigeno dell'anticorpo antitossina difterica.

La relazione che sussiste tra antigeni e anticorpi è in genere quella della più stretta *specificità*, cioè un anticorpo è capace di neutralizzare o modificare solo l'antigene che, attraverso il corpo di un animale, lo ha prodotto: così l'antitossina tetanica agisce solo contro la tetanotossina e non contro altri veleni: il siero emolitico, prodotto mediante i corpuscoli rossi di un animale, è capace di disciogliere soltanto questi corpuscoli rossi e non quelli di un altro.

Questa proprietà che gli organismi viventi posseggono, di elaborare sostanze specifiche, sotto l'azione di stimoli chimici, che nulla hanno da vedere con il metabolismo normale, è veramente una cosa meravigliosa e tanto più sorprendente se si pensa, che a questa proprietà è legata in gran parte la difesa dalle intossicazioni e dalle infezioni.

Dopo queste brevi notizie di indole generale, passiamo ad esaminare separatamente alcuni gruppi principali di anticorpi ed esporre i modi della loro produzione e le leggi del loro modo di agire.

I. — Antitossine (sieri curativi antitossici).

Abbiamo già detto, che i primi sieri antitossici furono preparati da Behring e da Roux contro la tossina del bacillo della difterite. Dopo di loro, riuscirono a produrre antitossine Kitasato contro il tetano, Calmette contro il veleno dei serpenti, Klemperer contro la tossina botulinica, Wassermann contro la tossina del piocianeo ed Ehrlich contro quelle proteine tossiche, che sono la ricina e l'abrina.

Martin e Cherry proseguirono le ricerche contro il veleno del cobra; Kossel riuscì ad immunizzare i conigli contro il siero di anguilla (che, come risultò dalle ricerche di Mosso, di Richet e Héricourt, è un veleno potente per questi animali) ed ottenne un'antitossina specifica contro questo siero velenoso. Secondo Denys e Van der Velde, il siero di animali immunizzati contro lo stafilococco neutralizza la leucocidina, che è una sostanza elaborata dagli stafilococchi, la quale avvelena i leucociti. Le emolisine bacteriche (tetanolisina, piocianina, ecc.) vengono neutralizzate dai sieri di animali, trattati con queste sostanze tossiche, e così, in adatte miscele di siero e di veleno, i corpuscoli rossi rimangono inalterati.

Come si è visto a pag. 198 la caratteristica di produrre antitossine

è quella che meglio serve a definire la natura di certi veleni, i quali soltanto in questo caso possono ricevere il nome di *vere tossine.* Così sono ora considerate tossine il veleno del rospo, il veleno dei ragni e degli scorpioni, perchè si è riusciti ad ottenere i loro corrispondenti anticorpi.

Invece sotto l'azione di veleni, per i quali si stabilisce negli animali un vero mitridatismo, cioè una semplice abitudine, non si producono antitossine. Così non esistono anticorpi contro l'alcool, contro l'arsenico, contro la nicotina, contro la morfina, ecc.

Praticamente, la preparazione dei sieri antitossici si fa, iniettando negli animali, a intervalli convenienti, dosi sempre crescenti di tossine, cominciando con dosi molto piccole o meglio con tossine attenuate con mezzi chimici o fisici, ma che conservino la capacità di dare una reazione che serve a difendere l'animale dalle successive iniezioni. Non importa iniettare tossine allo stato di purezza: per es. per la preparazione dei sieri curativi, si usa introdurre negli animali i filtrati intieri di culture in brodo. La tossina si può iniettare per varie vie, ma quella preferita è la sottocutanea.

Dopo l'iniezione della tossina gli animali presentano fenomeni di reazione locale e generale, che sono talvolta assai gravi e anche mortali.

Localmente si hanno infiltrazioni dolorose e perfino ascessi asettici; come fenomeni generali, febbre e dimagramento. Sono sovratutto da temersi gli effetti anafilattici (vedi il cap. V) della seconda e della terza iniezione di tossina, notati specialmente nella preparazione dei sieri antimeningococcici. Per riparare a questi si usa talvolta, nel secondo trattamento, di fare un'iniezione preliminare, deanafilattizzante, con una piccola quantità di tossina, e poi di eseguire l'iniezione totale. Ovvero si inietta la tossina con speciali apparecchi assai lentamente, in un periodo di tempo che può durare varie ore (Belfanti).

Non si possono stabilire regole per la durata del trattamento immunizzante, prima d'avere un siero sufficientemente attivo. Questo periodo può durare da qualche settimana a qualche mese. Si usa perciò di fare, a differenti intervalli, piccoli salassi, che servono di prova, e si raccoglie infine il siero, quando il contenuto del sangue in antitossine è sufficientemente elevato.

È dimostrato (Ehrlich e Brieger) che, dopo ogni iniezione di tossina, diminuisce il contenuto d'antitossina nel siero, che poi torna ad aumentare fino ad un massimo (durante il quale è conveniente prelevare il siero), per diminuire di nuovo fino ad una quantità stazionaria.

L'antitossina viene a trovarsi, oltre che nel sangue, anche in altri liquidi organici sia fisiologici: (orina, latte, umore acqueo, ecc.,) sia patologici: trasudati ed essudati.

Quali animali produttori di siero, si scelgono quelli, che hanno una mole sufficiente e che d'altra parte posseggono normalmente un siero, sprovvisto di qualsiasi proprietà tossica od emolitica per l'organismo, che deve ricevere il siero curativo. In generale si usano i cavalli, che appunto forniscono un siero eccellente, sebbene vi siano differenze individuali tra cavallo e cavallo, le quali fanno sì, che non siano egualmente efficaci i sieri ricavati da diversi animali, anche se trattati nell'identico modo.

Quando l'animale è convenientemente immunizzato, si pratica un abbondante salasso, si lascia coagulare il sangue, si separa il siero dal coagulo e si distribuisce questo in fialette, che vengono serbate per l'uso. Naturalmente tutte queste operazioni vanno fatte con grandissime precauzioni di sterilità, in modo da essere sicuri, che nessun germe penetri nel siero e possa poi alterarlo o renderlo pericoloso, quando debba essere iniettato nell'uomo. Un cavallo fortemente immunizzato può continuare a fornire siero per anni.

1. — *Origine delle antitossine.* — Da dove provengono le antitossine nell'animale immunizzato?

Questo è uno dei problemi fondamentali nella dottrina dell'immunità e della sieroterapia. Si è creduto dapprima che le antitossine si formassero dalle tossine stesse, per una specie di trasformazione isomera di queste, provocata dall'organismo, in cui le tossine vengono introdotte. Ma questa ipotesi fu dovuta ben presto abbandonare, dopochè Knorr ebbe dimostrato, che l'iniezione di un'unità di tossina può produrre fino a 100,000 unità di antitossina, e dopo che Roux e Vaillard trovarono, che si può in vari salassi togliere tutto il sangue di un animale immunizzato contro il tetano, senza che poi il siero del sangue, più tardi rigeneratosi, abbia perduto molto delle sue proprietà antitossiche.

Inoltre Aronson e Wassermann constatarono, che gli animali di egual peso, trattati con eguali quantità di tossina, dànno poi antitossine in quantità assai differenti, e che, dopo l'introduzione del veleno, il siero comincia a mostrare proprietà antitossiche solo dopo alcuni giorni e queste proprietà crescono d'un tratto rapidamente, come per crisi. Questi fatti provano, che la produzione dell'antitossina è una ben determinata reazione dell'organismo vivente, la quale subisce oscillazioni individuali per l'intensità e per il suo decorso nel tempo.

Alcuni considerano la produzione dell'anticorpo come un processo di secrezione dei vari tessuti organici, provocato specificamente dall'antigeno, e Salomon e Madsen appoggiano questa ipotesi con il fatto, che le iniezioni di pilocarpina, praticate durante l'immunizzazione di un animale, affrettano la produzione dell'antitossina, e, come è noto, la pilocarpina vale a stimolare la maggior parte dei processi di secrezione.

Secondo il Roemer gli organi emopoietici sono specialmente deputati alla formazione delle antitossine (come degli anticorpi in genere), ma non si può escludere che tutti i tessuti godano di tal proprietà, come anche si ammette che possa verificarsi una *formazione locale di antitossine*, limitata cioè a parti del corpo che solo risentano l'azione di una tossina. Sembra che anche le cellule isolate, nelle cosidette colture di cellule, possano produrre certi anticorpi.

Sull'intimo meccanismo della produzione delle antitossine non abbiamo che l'ipotesi di Ehrlich (*teoria delle catene laterali*), la quale ha incontrato un generale favore, perchè *sembra spiegare* la maggior parte dei fenomeni dell'immunità.

Ma le spiegazioni fornite da questa, come da altre ipotesi artificiali, non sono che petizioni di principio, perchè non si fa che costruire schemi, disposti in modo, che si adattino a certe conclusioni e poi con trionfo si trova che le conclusioni attese sono verificate da questi schemi!

Il grande valore che ha avuto la teoria di Ehrlich, come *ipotesi di lavoro,* è oggi diminuito dal fatto, che gli studiosi, abituandosi a ragionare sugli schemi di questo autore, hanno finito col considerare tali schemi come *realmente esistenti*, allontanandosi con ciò dalla vera natura dei fatti sperimentali.

L'ipotesi di Ehrlich si trova esposta con grande minuzia di particolari in tutti i trattati, ma qui noi non ne riporteremo che i punti essenziali.

Questa ipotesi, si fonda sull'altra, che abbiamo già esposto (v. pagina 81 e 82), a proposito del meccanismo delle intossicazioni.

L'intossicazione specifica, come si è visto, sarebbe, secondo l'Ehrlich, una fissazione delle molecole di tossina sulle catene laterali delle molecole protoplasmatiche (ricettori), le quali, occupate così da un elemento eterogeneo e dissolvitore, sono perdute per il protoplasma e si ha un difetto fisiologico. Si ha allora un fenomeno, che si verifica sempre in tutti i processi di rigenerazione bioplastici e che consiste in questo: che in tutte le perdite, che gli elementi viventi subiscono, non si ha una semplice compensazione, ma una sovracompensazione:

in altre parole, nelle rigenerazioni, si produce più di quello che era stato perduto.

Applicando questa legge biologica, l'Ehrlich dice, che la perdita delle catene laterali, che il protoplasma subisce per opera delle tossine, è non solo compensata, ma *sovracompensata*, dimodochè si producono più catene laterali di quelle, che erano state occupate o distrutte dalla tossina e queste catene, per dir così, *soprannumerarie* e superflue per lo svolgimento normale delle funzioni del protoplasma, si distaccano dalle cellule, passano nei liquidi interstiziali e poi vanno nel sangue dove restano, pronte a combinarsi con altre molecole di tossina, poichè anche queste catene laterali, distaccate, conservano quelle affinità specifiche, che possedevano, anche quando erano unite alle cellule e che erano la causa e la condizione necessaria della sensibilità delle cellule stesse al veleno.

L'Ehrlich dice che le antitossine funzionano *come da parafulmine*, fissando in circolo e neutralizzando le molecole di tossina, deviandole dai ricettori protoplasmatici nell'animale soggetto all'intossicazione.

Contro le ipotesi dell'Ehrlich non tardarono a sorgere varie obbiezioni e si accesero discussioni infinite. Si osservò, per es., che, poichè la tossina tetanica tende a fissarsi sul sistema nervoso, la produzione della antitossina tetanica dovrebbe avvenire per rapidi processi rigenerativi del sistema nervoso: mentre è provato, che, appunto in questo tessuto, la rigenerazione è lentissima o impossibile. Si osservò anche che la produzione delle antitossine sembra avvenire come un processo di secrezione: è stimolata, per es., da sostanze che stimolano tutti gli altri processi secretivi (Gruber) e il processo della elaborazione specifica dei prodotti secretivi non si può spiegare con la teoria delle catene laterali.

A tutte queste obbiezioni risposero l'Ehrlich e i suoi seguaci, poichè, quando si resta in un campo così prettamente teorico si possono sempre trovare argomenti che appoggino opposte opinioni.

Dobbiamo dunque limitarci alla determinazione quanto più esatta e precisa dei fatti, anche se non possiamo entrare troppo addentro nella spiegazione di questo che è uno dei più meravigliosi e misteriosi fenomeni della vita: *le reazioni umorali di difesa degli organismi superiori.*

2. — *Legge d'azione delle antitossine.* — Che l'antitossina agisca direttamente sulla tossina è dimostrato dal fatto, che adatte miscele di tossina e di antitossina, preparate *in vitro*, risultano al tutto innocue per gli animali a cui vengano iniettate. Ciò fu anzitutto messo

in evidenza da Ehrlich, mediante i suoi classici esperimenti con la ricina e l'antiricina e poi da Kossel per il siero tossico di anguilla, da Stephens e Myers per il veleno del cobra, da Morgenroth per la crotina; dimodochè sovra un tale argomento non esiste ora alcun dubbio. Ma sorge adesso la questione, di qual natura sia l'azione dell'antitossina sulla tossina. L'ipotesi più semplice, e che prima di tutte fu formulata, è stata quella di ammettere che l'antitossina fosse capace di distruggere la tossina, esercitando su di essa come un'azione fermentativa, ma questa ipotesi fu ben presto abbandonata, dopochè si dimostrò, che è possibile in una miscela innocua di tossina e antitossina far ricomparire le proprietà tossiche, distruggendo le antitossine con un adatto riscaldamento (Roux e Calmette, Wassermann). Quindi la tossina non viene annientata dall'antitossina, ma semplicemente neutralizzata.

Questa neutralizzazione, secondo le moderne dottrine, è opera di una reazione diretta, *non vitale*, di natura secondo alcuni chimica, secondo altri fisico-chimica.

Secondo l'Ehrlich si tratta di una pura e semplice reazione chimica *irreversibile:* e la prova di ciò sarebbe questa: che per tale reazione varrebbe la *legge delle proporzioni multiple:* cioè, se per neutralizzare x quantità di tossina ci vogliono y quantità di antitossina, per neutralizzarne $2x$ ce ne vogliono $2y$, per $3x$, $3y$ e via dicendo.

Questi due argomenti e cioè della irreversibilità e delle proporzioni multiple non sono stati da tutti confermati, anzi secondo Morgenroth e Willanen si può, con speciali artifizi, separare di nuovo la tossina dal complesso tossina + antitossina; in altre parole la reazione sarebbe *reversibile.* Inoltre si è anche trovato, che la rappresentazione grafica del fenomeno quantitativo della neutralizzazione d'una tossina con la corrispondente antitossina (riportando, per es., sulla ascissa le quantità di tossina e sulle ordinate le quantità di antitossina necessarie per neutralizzarle) non dà una retta, come dovrebbe essere se in realtà valesse la legge delle proporzioni multiple. ma si bene una curva.

Per queste ragioni, dopo i lavori di Arrhenius e Madsen, si propende oggi a credere, che il processo di neutralizzazione di una tossina con l'antitossina sia una reazione di equilibrio del tipo



$$T + A \rightleftarrows (TA)$$

in cui T rappresenta la quantità di tossina libera, A la quantità di antitossina pure libera e (TA) la combinazione (non più tossica) dell'antitossina con la tossina. Quindi, nello stesso liquido, si do-

vrebbero trovare sempre quantità di tossina e di antitossina libere (il che infatti è stato dimostrato sperimentalmente), queste quantità dovrebbero essere legate tra loro da una semplice relazione e l'equilibrio, una volta raggiunto, dovrebbe poter essere spostato a volontà e di nuovo ristabilito, per l'aggiunta di convenienti quantità delle sostanze reagenti.

Dal punto di vista quantitativo si è affermato, che la reazione in discorso verifica la legge di azione delle masse di Guldberg e Waage e gli autori sovra citati paragonano la neutralizzazione della tossina con l'antitossina, alla neutralizzazione di un acido debole con una base debole.

Come è ben noto, in questo caso si verifica la semplice relazione di equilibrio chimico:

$$K = \frac{C_1 \, C_2}{C_3}$$

in cui K è la costante d'equilibrio, C_1 e C_2 sono le concentrazioni delle sostanze reagenti e C_3 è la concentrazione del composto.

A queste conclusioni sono giunti Arrhenius e Madsen, ai quali però la scuola di Ehrlich ha rivolto una grave obbiezione che è questa, che, se in una mescolanza di tossina e antitossina ci fosse sempre della tossina libera, questa, arrivando in contatto con le cellule, vi si fisserebbe e allora, turbatosi l'equilibrio, nuova tossina si libererebbe, secondo la legge delle azioni di massa, e verrebbe e fissarsi sulle cellule, provocando così la liberazione di nuova tossina e così via, di modo che l'antitossina alla fine verrebbe a non esercitare più un'azione difensiva qualsiasi.

Inoltre più recenti ricerche, fatte specialmente con la ricina e l'antiricina, mostrano che questi fenomeni non possono essere formulati in modo sì semplice, e le curve, che rappresentano le azioni antitossiche mostrano sempre irregolarità; di guisa che, piuttosto che di un vero eqilibrio, si dovrebbe parlare di un *pseudo-equilibrio*, il quale del resto non è raggiunto se non dopo un certo tempo dal momento della mescolanza. Il prodotto della reazione si può di nuovo scindere, ma solo parzialmente (Madsen), e quand'esso si è formato da poco e in determinate condizioni di tutto il complesso (Calmette); quindi la reversibilità del processo è certamente incompleta.

Si deve infatti tener bene in mente che antigeni ed anticorpi (nel caso speciale tossine ed antitossine) sono sostanze colloidi e che le reazioni, che avvengono fra di loro e che si chiamano *combinazioni per adsorbimento*, hanno caratteristiche tutte speciali.

In queste combinazioni prevalgono affinità molecolari, che sono piuttosto d'ordine fisico che d'ordine chimico, le leggi stechiometriche non sono più esattamente verificate, la reversibilità manca od è incompleta, ed il tempo entra come fattore importante per l'esito delle reazioni, poichè tutte le soluzioni di colloidi vanno incontro a lente modificazioni spontanee (*isteresi*) e finiscono col perdere le loro proprietà di soluzioni per avvicinarsi alle sospensioni ed ai sistemi metastabili, polifasici.

Nelle reazioni tra tossine ed antitossine la dipendenza dal tempo fu constatata in questi casi:

1.° che il risultato finale non è lo stesso se la tossina e l'antitossina furono mescolate insieme tutte in una volta, oppure se una sostanza fu aggiunta all'altra in più riprese;

2.° che la tossicità di una miscela di tossina e di antitossina varia col tempo.

Per ultimo dobbiamo ancora accennare ad un'altra ipotesi, che è stata formulata appunto, tenendo conto delle proprietà colloidali degli anticorpi. Si è tentato cioè di spiegare la loro azione sui corrispondenti antigeni, paragonandola a quella che ha luogo fra i colloidi di segno elettrico differente. È noto, per le ricerche di Biltz e di altri, che in genere *colloidi positivi* (che sotto l'azione di una corrente si spostano nello stesso senso dei cationi), sono precipitati da *colloidi negativi* (che si spostano come gli anioni). e si pensò quindi, che anticorpi ed antigeni reagissero tra loro, perchè dotati di cariche elettriche di segno opposto.

Dapprima i risultati di V. Henri e di Girard-Maugin sembrarono in favore di questa ipotesi, ma le mancò poi la base essenziale, perchè non si trovò mai antagonismo elettrico fra antigeni ed anticorpi.

3. — *Determinazione del valore dei sieri antitossici.* — L'importanza che ha assunto nella pratica medica l'uso dei sieri antitossici e specialmente del siero antidifterico, la grande quantità di queste sostanze che si producono in commercio e si vendono, hanno reso indispensabile il controllo e la misura del valore reale di tali mezzi curativi.

Si è cominciato anzitutto con lo stabilire l'unità di misura della tossina difterica, e si chiama *dose minima letale*, la minima quantità di tossina (espressa in centimetri cubici), che è sufficiente per uccidere in quattro giorni una cavia di 250 gr. di peso.

Si chiama *tossina normale* (Behring) una tossina, che contiene in un centimetro cubo 100 dosi mortali.

Un siero, di cui un centimetro cubo basta per neutralizzare esattamente un centimetro cubo di tossina normale, si chiama *siero nor-*

male e il suo contenuto in antitossina è una *unità immunizzante*, che si indica con le lettere U. I.

Questa unità di misura è una grandezza stabilita convenzionalmente, e fissata e conservata nell'Istituto sieroterapico di Francoforte. A tale scopo serve un siero disseccato e mantenuto al riparo dell'ossigeno, della luce e dell'umidità, di tutti i fattori cioè che possono indebolirlo. Di questo siero secco si fanno soluzioni di cloruro di sodio e glicerina, tali che 4 cmc. di soluzione contengano esattamente una unità immunizzante, e si comincia a determinare con questa soluzione il valore di una tossina, la quale servirà poi come *tossina campione*, per valutare il potere dei sieri sottoposti al dosaggio.

Ora si adoperano sieri ad alto potere immunizzante, che contengono fino a 1000-2000 U. I. in un cmc. In modo analogo si dosano i sieri antitetanici, i sieri contro il veleno dei serpenti, ecc.

4. — *Uso dei sieri antitossici.* — Essi si adoperano per due ragioni, profilattica l'una, curativa l'altra. Si è visto infatti, che i sieri antitossici conferiscono un'immunità passiva, la quale è però di breve durata, poichè l'antitossina iniettata sparisce ben presto dal sangue, poichè è in gran parte eliminata per le vie orinarie e per il tubo digerente (Vagedes, Behring, Kitashima).

Per l'uso curativo dei sieri bisogna tener conto del fatto, che, se l'antitossina è capace di neutralizzare le molecole di tossina, mano mano che vengono prodotte durante l'infezione, e finchè si trovano circolanti nel sangue, assai più difficile è che l'antitossina riesca a distaccare la tossina delle cellule con cui si è unita nell'intossicazione. Questa possibilità è stata veramente affermata in seguito ad esperimenti di Danitz *in vivo* e di Madsen *in vitro*, usando grandi quantità di antitossina, ma la questione è ancora incerta e non si può asserire, che, ad intossicazione avvenuta, l'effetto abbia sempre luogo.

Quindi la regola fondamentale di ogni sieroterapia è questa: iniettare siero ad alte dosi e il più presto possibile.

Fra i sieri antitossici quelli d'uso più comune sono il siero antidifterico di cui si iniettano 200-250 U. I. a scopo profilattico e 1000-6000 U. I. a scopo curativo.

Il siero antitetanico ha una efficacia curativa molto incerta, quando sono già comparsi i primi sintomi nervosi, appunto per la ragione suddetta, che è assai difficile che l'antitossina riesca a distaccare la tossina fissata nelle cellule nervose. A scopo profilattico questo siero ha un grande valore: l'iniezione si deve fare subito dopo avvenuta una ferita sospetta. Nella recente guerra è stato rigorosamente prescritto il

trattamento antitetanico in tutti i feriti, e così i casi di tetano sono divenuti estremamente rari. Si iniettano in genere 1500-3000 U. I.

II. — Antifermenti.

Iniettando in un animale, a più riprese, un enzima qualsiasi, si può ottenere da questo animale un siero che inibisce l'azione fermentativa di questo enzima.

Hildebrandt fu il primo ad ottenere un antifermento. Egli iniettò in alcuni animali un enzima speciale, l'*emulsina*, che è capace di provocare la scissione di certi glucosidi, e da questi animali ottenne poi un siero, in presenza del quale l'emulsina non aveva più azione sui glucosidi stessi. Morgenroth preparò sieri, che inibivano l'azione coagulante del presame nel latte; Camus e Gley, Fermi e Pernossi, Sachs. parlano di sieri antitriptici e antipepsinici; von Dungern, avendo iniettato negli animali, enzimi proteolitici di certi bacteri patogeni, trovò nel siero di questi animali anticorpi, capaci appunto d'impedire l'azione proteolitica degli stessi enzimi; Gheorghiewski ottenne gli stessi resultati per la proteasi del piocianeo e Wendelstadt afferma, di essere riuscito a preparare un siero contro l'enzima anticoagulante della testa delle sanguisughe.

Molti altri antifermenti furono preparati e noi ricorderemo i seguenti: *antitirosinasi* (Gessardt), *antiureasi* (Moll), *antifibrinfermento* (Bordet e Gengou), *antilattasi* (Schütze), *antisteapsina* (Schütze), *antilaccasi* (Gessardt), ecc.

Alla somiglianza che sussiste fra tossine e enzimi, corrisponde una somiglianza perfetta tra antitossina e antifermenti. La produzione degli antifermenti è certo analoga a quella delle antitossine, e così pure identiche sono le leggi di azione tra queste due specie di antigeni e i corrispondenti anticorpi.

L'antifermento, secondo le ricerche di Beitzke e Neuberg, avrebbe una azione inversa al fermento, cioè una azione sintetica.

III. — Agglutinine.

Il fenomeno dell'*agglutinazione* consiste in questo, che elementi corpuscolari, quali cellule isolate di varia natura, corpuscoli rossi, bacteri, particelle colloidali diverse, che stiano sospesi ed isolati in un liquido, sotto l'azione di sieri acconciamente preparati, si radunano in ammassi di differente grandezza e precipitano al fondo del vaso.

Questo fenomeno si studia assai bene ad occhio nudo, quando il liquido contenente gli elementi da agglutinarsi venga posto in un piccolo tubo da saggio, ed in esso si versino alcune goccie di siero agglutinante: si può vedere allora diventar limpido il liquido, mentre a poco a poco precipitano piccoli fiocchi che poi divengono sempre più grandi. Ancora meglio si può apprezzare l'agglutinazione al microscopio, in preparati in goccia pendente, ed allora con molta facilità si vede il conglobarsi dei corpuscoli, mentre, se erano mobili, perdono a poco a poco la loro motilità.

Il fenomeno dell'agglutinazione è stato ben studiato sui corpuscoli rossi: così Danysz trovò che, trattando un animale col sangue di un altro, il siero del primo mostrava proprietà agglutinanti sui corpuscoli del secondo, sospesi in un liquido indifferente. Non solo, ma è anche frequente il caso che un siero normale agglutini i globuli rossi di un animale della stessa specie (*isoagglutinazione* dei globuli rossi).

Analoghi risultati ebbe Bordet, il quale estese ancor più il campo delle sue ricerche e vide, che, iniettando sufficienti porzioni di latte in un animale, il siero di questo diveniva capace di agglutinare i globuli di caseina.

Ma è principalmente per riguardo ai bacteri che l'agglutinazione ha una grande importanza, ed oggi questo capitolo della bacteriologia ha assunto uno sviluppo grandissimo. Sui bacteri si può anche osservare il curioso fenomeno dell'*agglutinazione allo stato nascente* (Bandi): se si fanno cioè sviluppare bacteri agglutinabili nel brodo contenente siero agglutinante, essi si agglutinano mano a mano che si moltiplicano, il che si constata facilmente, sia ad occhio nudo, sia al microscopio.

Si chiamano *agglutinine* le sostanze, di ipotetica natura, perchè mai individuate chimicamente, a cui il siero deve la proprietà agglutinativa; gli antigeni corrispondenti a questi anticorpi, e da essi poi agglutinati si chiamano *agglutinogeni*.

Gli studi sull'agglutinazione dei bacteri cominciano con le prime ricerche del Gruber nel 1896, e contemporaneamente il Widal ne dimostrò l'importanza per la diagnosi delle malattie infettive (*reazione del Widal o sierodiagnosi*). Infatti si è constatato, che le agglutinine verso i bacteri, non solo si trovano nel sangue degli animali immunizzati con colture bacteriche, ma anche in quello degli ammalati o di convalescenti di molte infezioni: cioè la comparsa delle agglutinine è il risultato di una *reazione immunitaria spontanea.*

Il giudizio diagnostico, che si ricava dalla prova di agglunitazione, presuppone il principio della *specificità delle agglutinine,* vale a dire

che la presenza di una specie bacterica nell'organismo provochi la produzione di agglutinine che agiscono *soltanto* su quella specie bacterica.

Sulla reale estensione di questo principio di specificità ritorneremo al cap. VI, in cui tratteremo un po' più diffusamente del valore diagnostico della sieroagglutinazione.

1. *Preparazione dei sieri agglutinanti.* — La preparazione di questi sieri ha oggi grande importanza, poichè essi si adoperano a riconoscere culture bacteriche, isolate dagli ammalati. Servono specialmente per diagnosticare con sicurezza i bacilli del colera, quelli del tifo e dei paratifi, i meningococchi, il micrococco della febbre maltese, ecc.

Per produrre un siero agglutinante contro questi bacteri si introducono colture di questi in animali sensibili e si ripete varie volte l'operazione. È da notare anzitutto, che i bacteri contengono agglutinogeni in diversa quantità e quindi possono produrre sieri di differente attività. Anche nella stessa identica specie vi sono ceppi più ricchi di agglutinogeni (e perciò migliori per la preparazione di sieri) e ceppi più scarsi. Sottoponendo i bacteri a certe manipolazioni prima di iniettarli negli animali, se ne esaltano o se ne abbassano le proprietà agglutinogene. Sembra, per es., che il riscaldamento favorisca queste proprietà, che gli alcali le alterino profondamente; gli acidi invece, che pur rendono i bacteri inaglutinabili, non alterano il potere agglutinogeno (Wassermann).

Come animali produttori di siero si usano i conigli, a cui si iniettano, o sottocute o entro le vene, emulsioni bacteriche riscaldate od uccise con l'acido fenico. Secondo Friedberger e Moreschi bastano anche dosi piccolissime ($^1/_{100}$ di ansa) per produrre sieri discretamente agglutinanti.

Anche con le colture intiere, in certi casi con i filtrati (Valagussa, Winterberg), con i nucleoproteidi bacterici (Blell, Schmitz, Rondoni, Franchetti, Signorelli) si possono ottenere agglutinine.

Pare poi sicuro che anche l'ingestione dei bacteri, o lo sfregamento di essi sulla cute rasata possa bastare per conferire al siero degli animali proprietà agglutinanti (Hoffmann, Rodella).

Le prime agglutinine compaiono nel sangue dell'animale trattato dopo 3-5 giorni. Poi aumentano con i successivi trattamenti che vanno ripetuti, finchè il siero abbia raggiunto un alto potere agglutinante. Si salassa quindi il coniglio, si raccoglie sterilmente il siero e si distribuisce in fialette di 0,5-1 cc. Per l'uso si fanno diluizioni in soluzione fisiologica.

Un buon siero agglutinante deve agire a grande diluizione, e si producono facilmente sieri, che agglutinano il b. del tifo o il vibrione colerico alle diluizioni di 1 su 20.000 e anche più. Ciò è molto importante, perchè solo le agglutinazioni ad alta diluizione si possono considerare come strettamente specifiche.

È da ricordare anche che sieri normali possono avere proprietà agglutinanti verso alcune specie bacteriche.

Si deve infine tener conto del fatto, che alcuni ceppi bacterici, sebbene appartenenti a specie bene agglutinabili, sono talvolta inagglutinabili. Questo per esempio succede in qualche caso, per i bacilli del tifo o del paratifo, appena ricavati nelle emocolture, e ciò può condurre in errore, quando con la reazione di agglutinazione si vogliano diagnosticare i microrganismi ottenuti. In genere l'agglutinabilità ricompare dopo qualche passaggio sui terreni artificiali di cultura. Alcuni autori spiegano l'inagglutinabilità dei microrganismi suddetti come un'adattamento (o uno stato immunitario della cellula bacterica) verso gli anticorpi agglutinanti, che essi trovavano certamente nel sangue dell'ammalato, in cui si svilupparono. Questo adattamento, ancor palese nei primi trapianti diretti dal sangue, cesserebbe poi nelle successive generazioni su terreni artificiali che più non contengono agglutinine.

2. *Proprietà delle agglutinine.* — Queste sostanze ci sono al tutto sconosciute, solo si ha ragione di credere che, nel siero, esse siano legate alle globuline, perchè, precipitando queste sostanze proteiche, il siero resta privo di proprietà agglutinanti mentre le globuline, ridisciolte, agglutinano.

Le agglutinine sono dotate di una resistenza maggiore di quella che presentano altri anticorpi. Infatti esse possono sopportare un riscaldamento prolungato sopra 55°-56° nella qual cosa differiscono grandemente dai complementi bacteriolitici che a 56° perdono il loro potere. Il riscaldamento a 75°-80° le distrugge. Sono resistenti all'azione della luce diffusa, al diseccamento e alla putrefazione.

Pure notevole è il fatto che certi sieri agglutinanti col tempo o con procedimenti artificiali (calore), possono diventare inattivi, se usati in soluzioni concentrate, mentre a diluzioni più alte agglutinano ancora. Non solo, ma le concentrazioni forti, non agglutinanti, impediscono l'agglutinazione per opera di un siero fresco molto attivo.

In base a questi fatti alcuni ammettono (Joos, Eisemberg e Volk) che l'agglutinina consti di due gruppi molecolari, dotati di diversa resistenza di fronte al calore, all' invecchiamento ed a certi agenti chimici (acidi e basi).

3. *Meccanismo e leggi dell'agglutinazione.* — Il primo problema è quello di rappresentarci il modo e le ragioni dell'agglutinazione.

Secondo Gruber e Durham il diventare appiccicaticcio e il rigonfiare dell'involucro bacterico per opera delle agglutinine, segna il primo passo alla dissoluzione dei bacteri. Sui bacteri rigonfi le alexine potrebbero più agevolmente spiegare la loro azione.

Ma il fatto che i bacilli agglutinati si conservano vitali, e che anche l'esame microscopico non ci rivela profonde alterazioni di essi non parla in favore di questa ipotesi. E che il fenomeno della agglutinazione sia del tutto indipendente da quello della bacteriolisi, ci viene dimostrato dal fatto, osservato dal Pfeiffer, che diluzioni molto forti, le quali *in vitro* non esercitano alcun potere agglutinante nel peritoneo delle cavie, spiegano un forte potere bacteriolitico. Inoltre è da notare, che nel sangue di malati o di convalescenti di tifo, e nel sangue di animali artificialmente vaccinati contro il colera, alcune volte non furono trovate le agglutinine, mentre si riusciva a mettere facilmente in evidenza le bacteriolisine e viceversa; in ogni caso non esisteva alcun rapporto proporzionale fra il grado del potere agglutinante e il potere bacteriolitico (Pfeiffer, Kolle, Lewy). Inoltre osserveremo che l'agglutinazione non è da interpretarsi come legata al processo della bacteriolisi e di ciò è prova indiretta il fatto, osservato da Fränkel e Otto, che se si alimentano cani con culture di bacillo di Eberth, nel sangue è possibile constatare la comparsa di sole sostanze agglutinanti, non di sostanze bacteriolitiche.

Altre ipotesi sull'intimo meccanismo dell'agglutinazione sono queste: Dineur ammette che, nei bacteri, l'agglutinina produca un intreccio delle ciglia vibratili; Nicolle afferma, che i bacteri sono rivestiti da una sostanza semiliquida, che precipita per azione delle agglutinine e in questa precipitazione le varie cellule bacteriche si accollano le une alle altre.

Così ha cominciato a farsi strada la convinzione, che il fenomeno dell'agglutinazione si debba a reazioni del tipo di quelle che avvengono tra le *precipitine* (che studieremo or ora) e le sostanze precipitabili.

Un secondo punto di grande importanza, ormai ben stabilito per le ricerche di Bordet, di Joos, di Friedberger è che le agglutinine *si fissano* sui bacteri. Ciò si dimostra in modo assai semplice: se si mescola una certa quantità di emulsione bacterica con una soluzione titolata di siero agglutinante, si lascia la miscela a 37° per un'ora e infine con la centrifugazione si tolgono i bacteri, nel liquido residuale si trova mancante una buona quantità di agglutinina, che è stata adsorbita dai bacteri. Molto interessante è anche questo esperimento: si sospende una certa quantità di bacteri in una soluzione di siero

agglutinante *privo di sali:* l'agglutinazione non ha luogo, ma i bacteri adsorbono l'agglutinina, perchè, separati dal liquido, lavati rapidamente e trasportati in una soluzione salina subito si agglutinano. Per il fenomeno fisico-chimico dell'agglutinazione sono dunque necessari certi elettroliti.

Lo studio dei rapporti quantitativi che passano tra agglutinine e bacteri (Meinike, Jaffe, Flemming, Patterson, Rondoni) ha messo in luce questi fatti: 1.º che la fissazione delle agglutinine sui bacteri è un fenomeno, almeno fino ad un certo punto, reversibile, poichè i bacteri carichi di agglutinine, trasportati in una soluzione priva di queste, cedono al liquido parte dell'agglutinina fissata; 2.º che l'agglutinina si *repartisce* tra il liquido e i bacteri. Il rapporto tra le due quantità è stato da Eisemberg e Volk denominato *coefficiente di adsorbimento delle agglutinine.*

Arrhenius, a cui dobbiamo le ricerche più esatte in proposito, ha potuto empiricamente stabilire la seguente legge. Chiamando B la quantità di agglutinina che resta libera nel liquido, e C quella adsorbita dai bacteri, si ha questa relazione:

$$C = K\,B^{2/3}$$

in cui K è una costante.

Faremo solo un cenno del fenomeno dell'agglutinazione che si ottiene per mezzo di agenti diversi dai sieri. Si può infatti, mediante sostanze diverse (formalina, sublimato, acqua ossigenata, acido salicilico, safranina, vesuvina, ecc.), ottenere il fenomeno, ma si tratta, secondo gli studi di Kraus e Seng, di un processo ben diverso da quello provocato dalle agglutinine e cioè della formazione di coaguli o precipitati (specialmente dei proteici dei terreni di cultura) che trascinerebbero i bacteri. Secondo Neisser e Friedmann questi fenomeni di *agglutinazione non specifica* sono dovuti ad influenze fisico-chimiche diverse, comportandosi i bacteri come particelle colloidali.

IV. — Precipitine o coaguline.

Si chiamano *precipitine* o *coaguline* quelle sostanze specifiche che compaiono nel sangue di un animale, acconciamente trattato, e che sono capaci di provocare la precipitazione o la coagulazione in fiocchi di sostanze proteiche, disciolte in liquidi indifferenti.

Le *precipitine* furono messe in evidenza la prima volta dal Kraus, il quale osservò, che il siero di un animale, immunizzato contro il tifo, determinava un precipitato in un filtrato amicrobico di una

brodocoltura di tifo. Successivamente Tchistowich vide, che, iniettando in conigli siero di cavallo, di anguilla o di cane, il siero di questi conigli produceva una precipitazione delle sostanze albuminoidi nei sieri degli animali suddetti, il che non accade col siero di coniglio normale. Le precipitine dunque compaiono anche nel siero di animali, che vengano trattati col sangue di una altra specie animale.

Dopo iniezioni di sostanze albuminoidi disciolte, l'organismo animale reagisce colla produzione di precipitine nel suo siero. Così, ad es., se si inocula in un coniglio latte di vacca, il siero di questo coniglio, aggiunto al latte di vacca, vi determina un precipitato (Fish, Wassermann ed altri), mentre aggiunto ad altre specie di latte non determina alcun precipitato. Anche dopo iniezione di albumina d'uovo è stata constatata la produzione di precipitine specifiche (Schütze, Wassermann).

Le sostanze che sono capaci, iniettate in un animale, di provocare la formazione di anticorpi precipitanti (precipitine) e che in presenza di questi dànno luogo ad un precipitato, si chiamano *precipitogeni*. Essi hanno funzioni di antigeni.

La specificità delle precipitine ha trovato utile applicazione nella medicina legale. Cosi, se ad un coniglio si inocula ripetutamente sangue o siero di sangue di uomo, nel siero di questo animale si hanno precipitine, coll'aiuto delle quali, mediante una tecnica speciale, in presenza di residui di sangue vecchi, disseccati, è possibile distinguere, se si tratti o no di sangue umano.

Furono anche utilizzate le precipitine per distinguere le diverse specie di carne (Uhlenhuth e Weidans). Se, per es., si aggiunge siero di coniglio, trattato con siero di cavallo o con estratto di carne di cavallo, al filtrato di una macerazione di carne di cavallo, si ha un precipitato, che non si ottiene, se si ripete la stessa prova sul filtrato di una macerazione di carne bovina.

La *specificità zoologica* delle precipitine non è assoluta, inquantochè le precipitine, ottenute con i precipitogeni di una data specie animale, precipitano anche le albumine delle specie affini (uomo e scimmia, pecora e capra, ecc.).

È notevole il fatto, che il siero di animali, i quali furono trattati con siero di sangue di un'altra specie animale, produce precipitati non solo nel sangue di questa specie animale, ma anche in tutti i liquidi organici contenenti albumina della specie animale, adoperata per il trattamento. Cosi, per es., l'Uhlenhuth ha dimostrato, che il siero di un coniglio, trattato con sangue umano, determina un intorbidamento dello sperma umano, reazione che, secondo lo Schütze, si ha anche con sperma disseccato.

Per altre applicazioni delle precipitine alla diagnostica medica, rimandiamo il lettore al cap. VI.

La natura delle precipitine non è conosciuta; sembra che siano aderenti alle globuline del siero e che siano esse stesse sostanze proteiche o affini alle proteiche; non resistono alle temperature oltre i 60° e pare che siano distrutte dalla pepsina o dalla tripsina.

Per la produzione delle precipitine varie sono le vie per le quali si possono introdurre le sostanze precipitogene relative: le migliori sono la sottocutanea, la peritoneale e la endovenosa. Meno sicura parrebbe la via gastro-intestinale.

Il luogo dove si generano le precipitine non è precisato, d'altronde pare che non vi siano organi specialmente incaricati di produrle. Moll, Kraus e Levaditi tendono a dare molta importanza ai leucociti.

Queste precipitazioni specifiche sono analoghe alle azioni delle antitossine sulle tossine, ed è probabile che anche per esse sussistano le leggi già ricordate. Eisemberg infatti ha asserito, che anche queste reazioni tendono ad uno stato d'equilibrio, poichè nel liquido sovrastante al precipitato si ritrovano, tanto il proteide da precipitarsi, quanto la precipitina, e che, dal rapporto delle concentrazioni di queste sostanze, dipende la quantità e il modo di formarsi del precipitato. Secondo altri, anche la costituzione del precipitato varierebbe a misura della suddetta concentrazione, proprio come avviene in altri equilibri chimici, tra proteidi ed elettroliti.

Ma von Dungern e Müller osservano, che, se le sostanze reagenti si mescolano in certi determinati rapporti quantitativi, l'adsorbimento reciproco di esse può essere completo e che anche quando si stabilisce un equilibrio, la reversibilità della reazione va diminuendo fino a scomparire col tempo.

Mentre le reazioni chimiche dei proteidi hanno limiti piuttosto stretti, in modo che i così detti reagenti dei proteidi non possono svelare questi ultimi, se non si trovano in una concentrazione sufficientemente elevata, la sensibilità delle precipitine è grandissima, di guisa che con queste si possono riconoscere proteidi, che si trovano in soluzioni all'1 per 1.000.000 e quindi molto al di là dell'ordine di grandezza delle prove chimiche usuali (Nuttall e Ascoli).

L'equilibrio chimico tra proteide precipitabile e siero precipitante è, come in tutti i sistemi di cui facciano parte fasi colloidi, assai influenzato dalla presenza di elettroliti e, secondo Zannger, per modo che le concentrazioni saline piuttosto elevate impediscano la reazione e la diluizione con acqua distillata alteri la precipitina. La precipitazione avviene meglio e più chiaramente ad un *optimum* di concentrazione salina, che si può sperimentalmente determinare.

Allo stesso modo che vi sono delle agglutinine aspecifiche, la cui azione è determinata solo da fenomeni fisico-chimici, si conoscono pure *precipitine aspecifiche,* osservabili specialmente sperimentando con sieri e certe sostanze vegetali (ad es. estratti di mais); anche esse non hanno nulla a che fare con la reazione precipitante ora esposta e sembra che questi fenomeni siano dovuti, come pare, a differenza di carica elettrica delle albumine del siero e di quelle vegetali.

V. — Citolisine e citotossine.

Si chiamano con termine generale *citolisine* quelle sostanze, alle quali il siero di animali, convenientemente trattati, deve la proprietà di dissolvere certe specie di cellule. Anche a queste sostanze si può dare il nome di *anticorpi*, perchè agiscono contro quelle specie di cellule, che furono introdotte nell'animale produttore di siero, cellule che in questo caso rappresentano l'antigene delle citolisine.

Gli studi sulle citolisine ebbero la loro prima origine dai resultati del Buchner e del Pfeiffer, quando questi autori dimostrarono, che nel sangue di animali immunizzati compaiono sostanze bactericide. Le *alexine* del Buchner non sono che citolisine, le quali agiscono sulle cellule bacteriche; così pure sono citolisine le emolisine, di cui tratteremo a parte nel prossimo paragrafo.

Affini alle citolisine sono le *citotossine*, cioè anticorpi, che pure non riuscendo a dissolvere le cellule, sovra cui agiscono, sono però capaci di ucciderle o di provocarvi fenomeni di degenerazione. Anche le citotossine si producono nello stesso modo, introducendo cioè in un animale, per via parenterale, sospensioni di cellule, per le quali si vuole ottenere il siero citotossico.

In tutti questi fenomeni vale il *principio della specificità;* cioè un siero citolitico o citotossico distrugge od uccide *soltanto* quella specie di cellule che servì a prepararlo.

Vediamo ora qualche esempio di sieri citotossici.

Von Dungern, iniettando nel peritoneo delle cavie epiteli vibratili della trachea di vitello, potè costatare che il movimento oscillatorio delle ciglia, verso il terzo giorno della inoculazione, era scomparso e che le cellule presentavano dapprima una specie di generazione vacuolare, poi si frammentavano ed infine si distruggevano completamente. Ed egli dimostrò, nel sangue di queste cavie, un anticorpo specifico verso le cellule epiteliali, il quale era capace di produrre sugli stessi epiteli vibratili *in vitro*, gli stessi fenomeni ora detti.

Landsteiner vide che, iniettando sperma di toro in conigli, il siero di

questi acquistava la capacità di arrestare in pochi secondi i movimenti degli spermatozoi di toro. Questo fatto è dovuto alla comparsa nel sangue di coniglio di una *spermotossina*. Analoghe spermotossine preparò Metschnikoff contro gli spermatozoi di uomo e di coniglio, e il Moxster contro gli spermatozoi di montone. Metschnikoff, in base alle sue ricerche sulle spermotossine, stabilì due fatti fondamentali per la dottrina della immunità. Egli vide anzitutto (sebbene in questo sia contradetto da altri sperimentatori), che si possono ottenere spermotossine anche negli stessi animali, da cui lo sperma è stato preso per le iniezioni: in altre parole è possibile ottenere un'*autospermotossina*, e questo perchè la cellule spermatiche di un dato animale sono da considerarsi come estranee alla circolazione sanguigna dello stesso animale. L'azione spermotossica, secondo il Metschnikoff sarebbe, come l'azione emolitica, dovuta a due sostanze e cioè ad un anticorpo specifico e ad un complemento.

Altre citotossine sono le *neurotossine*. Il Delezenne, inoculando le anitre con sostanza cerebrale di coniglio, ottenne un siero che uccideva, applicato intracerebralmente, i conigli. In rapporto all'azione dei sieri neurotossici è interessante l'osservazione del Boeri, che cioè, iniettando il siero nello spazio subaracnoideo, vengono in special modo lese le circonvoluzioni cerebrali, come si può constatare, registrando le contrazioni spasmodiche dei muscoli.

Delezenne e Deutsch, in seguito ad iniezione di emulsione di cellule epatiche di cavia in un coniglio, videro comparire nel siero di sangue di questo una sostanza tossica per le cellule epatiche: un'*epatotossina*.

Però lo Schütze non constatò, nè in goccia pendente, nè in tubi da saggio, una alterazione delle cellule epatiche per opera di tale siero; e successivamente il Marassini ne negò la specificità, risultando dai suoi esperimenti, che l'azione del siero epatotossico si estende anche al rene e che questa attività si manifesta anche nel siero di animali trattati col nucleoproteide epatico.

Lindermann, iniettando in cavie un'emulsione di reni di coniglio, ottenne un siero fortemente tossico per il rene del coniglio *(nefrolisina)*. L'animale moriva per nefrite parenchimatosa, con uremia e gli epiteli dei canalicoli renali erano fortemente degenerati: l'orina conteneva molta albumina ed era ricca di cilindri. *Autonefrolisine* furono trovate da Nefedieff, come prodotti di reazione dell'organismo, in seguito alla legatura degli ureteri negli animali da esperimento.

Metschnikoff, trattando alcune cavie con ghiandole linfatiche di conigli, ottenne *leucotossine* specifiche. L'azione dannosa delle leucotossine si esplica coll'immobilizzare i leucociti, col renderli trasparenti e in seguito col disfarli.

Si possono anche ottenere sieri citotossici contro le cellule del corpo luteo, contro le cellule retiniche.

Centanni e poi Ferranini, trattando gli animali con emulsioni di cuore, ottennero dei sieri *cardiotossici.* Cecconi e Robechi hanno lavorato sulle *citotossine ovariche.* Surmont ha ottenuto un *siero antipancreatico,* che avrebbe *in vitro* un' azione antitriptica: e Collina un *immunsiero per l'ipofisi*, il quale cagionò disturbi nervosi negli animali a cui venne iniettato.

Uno speciale interesse hanno sollevato negli ultimi tempi i tentativi di *sieri citotossici per il carcinoma.* Borrel, fra gli altri, trattò alcuni animali con il succo di un carcinoma tolto da un ammalato, e inoculò il siero ottenuto allo stesso individuo; ma il risultato fu trascurabile.

Ricordiamo infine le ricerche dell'Ascoli, che trovò un siero *sinciziotossico,* le quali dettero modo al Weichardt di formulare deduzioni tali, da mettere in nuova luce il meccanismo dell'eclampsia; e tralasciamo molti altri lavori (Hericourt e Richet, Dörr, Francke, Dungern, Jensen, Wlaeff) che per ora non hanno portato a risultati certi ed attendibili, come non sono sempre abbastanza precisi questi che abbiamo qui brevemente riassunto.

VI. — Emolisine.

La dottrina dell'emolisi risale al 1898. Già precedentemente Buchner aveva osservato nel siero di sangue normale la così detta proprietà globulicida. Bordet, partendo da questo fatto, volle indagare se l'azione globulicida del siero, ossia la proprietà di disciogliere i globuli rossi di sangue eterogeneo si possa artificialmente aumentare, iniettando nell'animale quantità più grandi di eritrociti. Egli vide che, iniettando più volte, nel peritoneo di cavie, corpuscoli rossi di coniglio, nel sangue delle cavie si aveva un enorme aumento della proprietà emolitica. Lo stesso fatto avevano notato Belfanti e Carbone, iniettando ripetutamente sangue di coniglio in cavalli: il siero di sangue di cavallo, che normalmente è innocuo per i conigli, diventava per questi molto tossico.

Il processo dell'emolisi si svolge nel modo seguente:

Se si mescola il siero emolitico di un animale con una emulsione di eritrociti dell'animale, il cui sangue ha servito alla iniezione, si osserva che i corpuscoli rossi si raggruppano insieme in tanti piccoli ammassi, e lentamente si disfanno, mentre il liquido assume il colore rosso dell'emoglobina disciolta. È questo distacco dell'emoglobina dallo stroma che costituisce il fatto fondamentale, che prende il nome di *emolisi.*

Queste ricerche sulle emolisine divennero ancor più importanti, dopochè Bordet ebbe dimostrato, che le proprietà emodissolventi dei sieri dipendono dalla presenza in esso di due sostanze, di cui la diversa natura risulta dal loro differente comportarsi di fronte al riscaldamento.

Se si iniettano ripetutamente in un animale, per es., in una capra, sufficienti quantità di sangue di agnello, si può ricavare dalla capra un siero emolitico per i corpuscoli rossi di agnello. Se riscaldiamo questo siero a 56°, esso non è più capace di produrre emolisi, ma la proprietà emolitica riappare, se al siero, reso inattivo per il riscaldamento, si aggiunge altro siero d'una capra normale, il quale di per sè non ha alcun potere dissolvente sui corpuscoli rossi di agnello. La emolisi dunque risulta dall'azione di due sostanze e cioè:

1.° una sostanza che si produce nell'animale per il trattamento con corpuscoli rossi eterogenei, che resiste al riscaldamento a 56° e che perciò è detta *termostabile;*

2.° una sostanza che si trova nel siero di animali normali e che si distrugge col riscaldamento a 56° ed è perciò detta *termolabile.*

La prima sostanza, la termostabile, è detta da Ehrlich *ambocettore* o *corpo immunizzante*, l'altra è detta *complemento* o *addimento* [1]).

La serie, globulo rosso, ambocettore e complemento prende il nome di *sistema emolitico.*

1. *Natura ed origine dell'ambocettore.* — L'ambocettore è il vero *anticorpo specifico,* che si forma nell'animale trattato con corpuscoli rossi; il suo modo di formazione adunque deve èssere eguale a quello degli altri anticorpi. L'Ehrlich spiega la formazione dell'ambocettore, con la stessa ipotesi che abbiamo esposto per la formazione dell'antitossina, cioè con la soprarigenerazione e il distacco di ricettori cellulari, già occupati da molecole di corpuscoli rossi. Come gli altri anticorpi, l'ambocettore è legato alle sostanze proteiche del siero di sangue, ed anzi si può identificare con questi (K. Meyer) e sovratutto con le globuline. È distrutto dai fermenti proteolitici, ha comportamento elettrico amfotero e, secondo Liebermann, funzioni acide.

---

[1]) Questi risultati furono confermati da molti altri autori e vari tra essi hanno usato nomi nuovi, il che è stato causa di una certa confusione sull'argomento. Crediamo opportuno, ad evitare tal confusione, di riprodurre qui i più importanti di questi sinonimi.

L'ambocettore fu chiamato anche: *corpo intermediario* (Ehrlich e Morgenroth), *copula* (Müller), *desmon* (London), *filocitasi o fissatore* (Metchnikoff), *sostanza sensibilizzatrice* (Bordet), *preparatore* (Gruber), *corpo coadiuvante* (Buchner).

Il complemento fu anche denominato *alexina* (Buchner, Bordet), *citasi* (Metschnikoff).

2. *Natura ed origine del complemento.* — Le nozioni sulla natura del complemento, già oscure fino dai primi tempi delle ricerche emolitiche, sono oggi ancor più complicate, poichè si è visto che per lo meno non si tratta di una sola sostanza. Così Ferrata dice, che, con la dialisi, la molecola di complemento si spezza in due, che sono state chiamate *pezzo intermedio* e *pezzo terminale.* Queste espressioni non hanno altra giustificazione, che quella di essere in accordo con gli schemi della teoria di Ehrlich.

Ulteriori ricerche, fatte da molti autori (Ritz, Jacoby e Schütze, Nathan, Coca, Weil, Thorsch, Azzi) complicarono le cose, facendo supporre che il fenomeno complementare si verifichi per l'azione sinergica di almeno quattro sostanze e cioè:

una legata alla sieroglobulina e termolabile,

una legata alla sieroalbumina e pure termolabile,

una di ignota natura, termostabile, ma che si può distruggere col veleno del cobra; una pure termostabile che si altera con lo scuotimento (Azzi).

Si è visto in conclusione che, dividendo un siero fresco di cavia in varie porzioni ed inattivando ciascuna di esse in un modo diverso e poi riunendo queste porzioni inattive, spesso ricompare la proprietà complementante.

Tutto ciò, unito ad altre ragioni che quì sarebbe troppo lungo esporre, rende sempre meno accettabile l'idea, che il complemento sia costituito da una sostanza o da più elementi, definibili in senso chimico e ciascuno in diverso modo alterabile, mentre è più giusto pensare, che l'*attività complementare* sia dovuta ad uno particolare equilibrio chimico dei proteidi e dei lipoidi del siero, equilibrio facilmente spostabile per diversi agenti d'ordine fisico o chimico, ma possibile d'esser ricostituito. L'equilibrio lipoproteico del siero modificherebbe lo stato dei lipoidi nei globuli rossi sensibilizzati, in modo da produrre l'emolisi (ipotesi di Chiò).

Quindi si dovrebbe piuttosto parlare di una *azione complementare* del siero, anzichè di complemento come qualche cosa di individuabile. Nondimeno, a fine di brevità, conserveremo questa parola di uso comune.

Ciò che si sa con sicurezza sul complemento è che si tratta di una proprietà estremamente labile del siero, che si perde rapidamente non solo se il siero è alterato per agenti fisici o chimici, ma anche se il siero è lasciato a se stesso per qualche tempo. La proprietà complementare si conserva invece e si mostra anche più resistente ad azioni fisiche, se il siero si dissecca (Porcelli-Titone) o si fa congelare.

In questo secondo caso resiste anche a temp. di —180°.

Il complemento è una proprietà dei sieri normali e non ha nulla di specifico. Il siero di alcuni animali ha più attiva questa proprietà, o, come si suol dire, è più ricco in complemento; in altri animali il complemento è scarso. La cavia possiede un siero attivissimo in questo senso e perciò si usa in tutti gli esperimenti di emolisi e di bacteriolisi. Vi sono anche variazioni fisiologiche e patologiche nei limiti della stessa specie. Anche altri umori dell'organismo contengono complemento (linfa, trasudati, latte).

Diremo infine che è stata agitata la questione, se nel siero dello stesso animale si trovi un solo complemento, bastevole per tutte le azioni citolitiche, che il siero può esercitare, ovvero se ne esistano più. Partigiani della prima opinione sono il Buchner, il Bordet, il Gruber.

L'Ehrlich e il Morgenroth invece affermano, che ogni siero contiene una certa quantità di diversi complementi, e che, d'altra parte, nei diversi animali si ritrovano complementi intieramente identici.

3. *Meccanismo dell'emolisi ed ipotesi relative.* — Sono stati constatati i seguenti fatti:

a) i corpuscoli rossi fissano l'ambocettore, cioè l'*estraggono* dal liquido con cui restano in contatto, il quale poi se ne dimostra quasi privo;

b) i corpuscoli rossi, che hanno fissato l'ambocettore, che sono, come si suol dire *sensibilizzati*, subiscono subito l'emolisi quando siano portati in un liquido contenente complemento;

c) la fissazione dell'ambocettore avviene anche a 0°, ma perchè agisca il complemento è necessario la temperatura di 37°;

d) i globuli rossi, che abbiano fissato ambocettore e che vengano poi trasportati in un liquido privo di ambocettore, cedono porzione di questo al liquido stesso. La reazione è dunque, almeno in parte, reversibile;

e) i globuli rossi, che hanno fissato ambocettore, hanno ora una grande attività per il complemento: almeno alcune delle sostanze di cui l'insieme costituisce il complemento si fissano con intensità ai corpuscoli rossi sensibilizzati e dopo ciò, se la temperatura è favorevole, avviene l'emolisi.

Le ipotesi sul meccanismo dell'emolisi riguardano la natura delle suddette reazioni di fissazione, e il modo con cui il così detto complemento riesce a distruggere l'involucro dei corpuscoli rossi.

α) *Ipotesi d'Ehrlich.* — Egli crede che la fissazione dell'ambocettore e del complemento sui corpuscoli rossi dipenda da due combinazioni chimiche, specifiche e successive, delle sostanze con i pro-

toplasmi dei corpuscoli rossi. Queste fissazioni avvengono per corrispondenze stereometriche delle molecole reagenti tra loro. I corpuscoli rossi cioè posseggono ricettori specifici: l'ambocettore possiede da una parte un gruppo *citofilo,* che si può congiungere con uno dei suddetti ricettori, dall'altra un gruppo *complementofilo.* Il complemento possiede anche esso da una parte un gruppo *aptoforo,* che gli permette di congiungersi con l'ambocettore e un gruppo *zimotossico,* a cui si debbono le proprietà distruttive sui corpuscoli, con cui, per mezzo dell'ambocettore, esso viene ad unirsi. Inoltre Ehrlich paragona il complemento alle tossine e lo chiama sostanza *fermentosimile.*

β) *Ipotesi di Arrhenius.* — Le reazioni suddette sono reazioni reversibili, che obbediscono al *principio di repartizione* e che conducono ad un equilibrio chimico.

γ) *Ipotesi di Bordet.* — L' ambocettore *(sostanza sensibilizzatrice)* prepara i corpuscoli rossi a fissare il complemento, in modo analogo a quello, con cui un *mordente* rende adatta una sostanza ad adsorbire un colore e a tingersi quindi stabilmente. Anche pel fenomeno dell'emolisi adunque si può stabilire una utile analogia con i fatti più semplici delle colorazioni elettive. Le reazioni tra corpuscoli rossi, ambocettore e complemento sono *reazioni colloidali,* e per esse valgono i principi che dominano tutta la chimica dei colloidi.

Dobbiamo aggiungere ancora qualche cosa sulle *isolisine.* Ehrlich e Morgenroth, iniettando sangue di capra laccato in altre capre, ottennero sieri capaci di distruggere corpuscoli rossi di capra e chiamarono isolisine le sostanze capaci di queste azioni dissolvitrici. È però notevole, che un siero isolitico non è anche autolitico, non è cioè capace di distruggere i corpuscoli rossi dello stesso sangue, da cui il siero fu estratto, e ciò si spiega, ammettendo che, durante il trattamento dell'animale, mentre si versano nel suo siero gli ambocettori specifici, avvenga anche una immunizzazione dei corpuscoli rossi, per cui essi non sono più capaci di fissare tali ambocettori.

Ascoli ha cercato se esistessero isolisine nel sangue di uomini sani o ammalati, e risultò, che i sani non posseggono affatto emolisine o solo in quantità piccolissime, mentre il sangue di ammalati di polmonite, di tifo o di tubercolosi è capace di sciogliere in un certo grado i corpuscoli di altri uomini normali. Anche Bezzola ha cercato le isolisine nel siero di sangue di malati di malaria, di nefrite e di polmonite, e le sue ricerche furono positive.

Non possiamo terminare questo paragrafo sulle emolisi senza accennare alle importanti ricerche di Kyes, di Sachs, di Morgenroth e di altri intorno alle proprietà emolitiche del veleno del cobra.

Abbiamo già detto che questo veleno viene attivato dalla lecitina (vedi pag. 86), e sembra che l'attivazione sia della stessa natura di quella, che si produce per opera del complemento sul siero emolitico riscaldato. Il veleno del cobra cioè conterrebbe un emo-ambocettore e la lecitina agirebbe come un vero complemento.

Ora alcuni affermano, che tra l'emo-ambocettore del veleno e la lecitina avvenga una vera combinazione in proporzioni definite (la formazione di un *lecitide*) e da ciò, considerando l'analogia che sussiste tra emolisi del veleno del cobra e azione dei sieri emolitici, traggono un argomento in favore della teoria di Ehrlich. Ma Arrhenius e Madsen, da determinazioni quantitative sulla reazione che avviene tra veleno del cobra e lecitina, hanno tratto la convinzione, che anche questa reazione sia reversibile, che conduca ad uno stato di equilibrio e che i legami che si stabiliscono tra corpuscoli rossi, veleno e lecitina siano del tipo di un vero e proprio adsorbimento.

Questo legame può assere inibito dalla colesterina, ciò che costituisce un esempio tipico di *azione antiemolitica.*

E a questo proposito non possiamo passare sotto silenzio che azioni inibitorie simili si possono verificare anche sulla emolisi da siero per opera di sostanze diverse che agiscono secondo meccanismi vari. La conoscenza di questi fenomeni è utile specialmente per guardarsi da apprezzamenti errati dei risultati ottenuti in ricerche immunitarie. Le più importanti sostanze antiemolitiche sono : i *sali,* alcuni solo se in soluzione ipertonica (Na Cl), altri anche in soluzione isotonica, gli *acidi* e gli *alcali* qualora eccedano determinate proporzioni ; l'urea, il glicogeno, il peptone, la caseina, la gelatina, molti precipitati pulverulenti, quasi tutti i colloidi.

Azione antiemolitica possono avere anche liquidi e tessuti organici normali e ciò per la proprietà di fissare a sè il complemento.

Infine inibiscono l'emolisi certi sieri immuni, così detti antiemolitici, anticomplementari, ecc. ottenuti con iniezione di emolisine, complementi, ecc. Ma di questi verrà trattato più avanti (vedi: *Antianticorpi*, nelle pagine seguenti).

VII. — Bacteriolisine.

Il valore pratico degli studi sulle emolisine ci si palesa subito, se si pensa che a questi studi sono legate le questioni importantissime, che riguardano i sieri bactericidi. Dopochè furono scoperte le proprietà bactericide dei liquidi dell'organismo, e furono ben riconosciute queste proprietà, sia *in vivo* che *in vitro,* sorse naturale l'idea di far nascere

poteri antibacterici in un animale, che ne era privo, mercè l'iniezione di un siero già elaborato da un altro animale, reso attivamente immune; in altre parole si pensò di provocare la guarigione delle malattie infettive mercè sieri dotati di proprietà bactericide (*immunità antibacterica passiva*).

Come abbiamo già visto nel capitolo precedente, fu il Pfeiffer, che per primo constatò le proprietà bactericide del siero normale e vide che queste aumentavano per mezzo delle pratiche vaccinali, a cui l'animale veniva sottomesso. Per mezzo dell' iniezione di colture di colera nelle capre, ottenne da queste un siero fortemente bactericida. Anche Wassermann ricavò dalle capre immunizzate un siero bactericida contro il vibrione del colera, e poi furono ottenuti altri sieri antibacterici contro il tifo (Wright), contro il *bacterium coli* (Löffler e Abel), contro il bacillo del mal rosso dei suini (Lorenz e Marx), contro il bacillo del carbonchio sintomatico e dell'edema maligno (Leclainché e Morel), contro la peste (Yersin, Lustig e Galeotti), contro il carbonchio (Sclavo, Ottolenghi), contro la meningite cerebrospinale, ecc.

I metodi per ottenere siero bactericida da un animale, consistono al solito nell'iniettare ripetutamente nell'animale i bacteri stessi, contro i quali si vuol ottenere un siero attivo. Alcuni usano a questo scopo di iniettare culture intiere, uccise col calore o con antisettici, altri introducono nell'animale i soli bacteri morti o vivi e attenuati o anche ben virulenti, altri infine hanno pensato di iniettare i soli costituenti tossici dei bacteri, cioè i nucleoproteidi: così Lustig e Galeotti ottennero il siero bactericida contro la peste.

Anche il siero di animali e dell'uomo stesso, guariti da una infezione, ha potere bactericida, come è stato riscontrato in casi di tifo, di colera e di altre malattie.

È pure notevole il fatto, che gli estratti di organi emopoietici possono esercitare azioni antibacteriche, simile a quelle del siero. Marx, Pfeiffer e Deutsch trovarono che gli estratti di milza sono attivi quanto il siero; Wassermann afferma, che il potere immunizzante del midollo osseo di conigli vaccinati contro il pneumococco, stava a quello del siero degli stessi animali come 10 a 4, e queste conclusioni furono confermate da Römer. Se si tien conto di questi resultati e di quelli di Deutsch, secondo cui l'estirpazione della milza durante il trattamento vaccinale fa abbassare il potere bactericida del siero, sorge naturale l'ipotesi che le bacteriolisine si producano negli organi emopoietici.

Le bacteriolisine agiscono, anche in forti diluizioni, solo sui germ

infettivi, non sui loro prodotti tossici, e questa azione in generale si limita solo alla specie bacterica, che è causa dell'infezione, contro la quale l'animale fu immunizzato. In altre parole, le bacteriolisine hanno un'azione specifica: donde la possibilità di utilizzare un siero, contenente bacteriolisine, per la diagnosi differenziale fra specie microbiche affini (per es. fra bacillo del tifo, e il *bacterium coli*). Però per le bacteriolisine sussistono *reazioni di gruppo*, cioè un siero può agire non solo sulla specie bacterica, che ha servito a prepararlo, ma su specie o razze molto affini.

Il processo bactericida non differisce in nulla da quello dell'emolisi. Anche nel siero bactericida si trova una sostanza termostabile specifica — *ambocettore* — la quale si produce sotto l'azione delle pratiche vaccinali, e una sostanza termolabile — *complemento* — che è un costituente normale del siero. Per questo, se si riscalda a 50°-60°, per qualche minuto, un siero bactericida, esso perde *in vitro* la sua azione; ma, può riacquistarla, se ad esso si aggiunge una piccola quantità di siero normale di cavia o di capra, che pure in sè non è bactericida. Fraenkel e Sobernheim osservarono, che mediante riscaldamento sopra 70°, si possono togliere completamente ad un siero le sue proprietà bactericide; tuttavia questo siero, se inoculato negli animali da esperimento, prima di infettarli con culture virulente di vibrioni colerigeni, può riuscire ad immunizzarli.

In egual modo di ciò che avviene per l'emolisi, anche nella bacteriolisi l'ambocettore si fissa tenacemente sulle cellule bacteriche. Bail ha trovato infatti, che un siero bactericida, mantenuto per un certo tempo in contatto con una grande quantità di bacteri, sui quali è attivo, perde completamente il suo potere, dopo che è allontanato da questi, e questo resultato fu confermato da Wright e da Windsor, i quali constatarono, che si può diminuire il forte potere bactericida del siero umano, tenendolo in contatto con vibrioni colerigeni o con bacilli tifosi uccisi.

I complementi bacteriolitici, che sembra esistano in ogni specie di sangue, sarebbero, secondo l'opinione di alcuni, differenti dai complementi emolitici, e si afferma che, anche per riguardo agli stessi bacteri, sussistano nei vari animali più specie di complementi. Le differenze dei poteri bactericidi dei vari sieri non si devono dunque attribuire tutte agli ambocettori, ma anche ai complementi. Può darsi che un animale, malgrado un trattamento vaccinale di per sè efficacissimo, non riesca mai a fornire un siero bactericida, perchè in esso, se vi si possono produrre ambocettori, non vi si può produrre complemento, il quale manchi per ragioni congenite di costituzione: questo siero però può essere attivato, mescolandolo con altro, ricco di complemento.

Neisser e Wechsberg hanno dimostrato, che fra ambocettore e complemento debbono esistere determinati rapporti quantitativi, talchè, se l'ambocettore è in eccesso, il potere bactericida di un siero può mancare. Allora non si ha bacteriolisi, se non quando il siero è ridotto ad alte diluizioni (1 su 10.000, 1 su 25.000). A questo fatto si dà il nome di *fenomeno paradosso di bacteriolisi.*

Esso ci può spiegare gli insuccessi, che sovente si hanno nella preparazione dei sieri bactericidi. Immunizzando fortemente un animale, si può far sì che nel suo sangue vengano a trovarsi grandi quantità di ambocettori, mentre il complemento è scarso: allora il siero è inefficace. Anche in certi ammalati si trova talvolta il sangue ricchissimo di anticorpi, mentre la bacteriolisi non avviene per mancanza di complemento (Bastai). Si potrebbe con ciò essere condotti a pensare, che, per accrescere il valore curativo dei sieri bacteridi, fosse sufficiente aggiungere siero normale al siero tolto dall'animale immunizzato, ma da vari esperimenti, fatti in questa direzione, non si sono ricavati risultati confortanti, e si è visto, che in ogni modo bisognerebbe iniettare siero normale di un animale della stessa specie di quella che si vuol curare, e in grandi quantità. Quindi questo metodo non sarebbe applicabile all'uomo.

Anche di un altro fenomeno, messo in evidenza da Zironi, va fatto menzione. In certi ammalati il sangue può essere ricco di bacteri in pieno sviluppo (bacteriemia) e tuttavia il siero, sperimentato *in vitro*, può mostrare un forte potere bactericida.

Ciò fa giustamente pensare, che, anche nel meccanismo dell'immunità umorale antibacterica, abbiano parte essenziale altri fattori, che non siano le bacteriolisine, quali almeno ci si palesano negli esperimenti *in vitro.* Inoltre si può pensare, che le razze di bacilli, svilupatisi nel sangue ed *abituatisi agli anticorpi*, siano più resistenti di fronte a questi, che non i bacteri, che, per molte generazioni, si sono riprodotti su terreni di coltura e che servono per i comuni esperimenti di bacteriolisi (Zironi).

L'applicazione pratica del fenomeno della bacteriolisi non è soltanto nel campo terapeutico; essa ha luogo anche per scopi analoghi a quelli dell'agglutinazione, cioè a scopo diagnostico. E ciò per merito della specificità delle bacteriolisine; senonchè questa può rappresentare anche un inconveniente, poichè si limita spesso ad un dato ceppo di una specie bacterica, di maniera che occorre adoperare sieri bacteriolitici, preparati iniettando materiale proveniente dal maggior numero possibile di ceppi di una data specie (*sieri polivalenti*). Altre volte invece la specificità non è così stretta, da permettere l'indentificazione di una specie in confronto con specie affini.

Per determinare praticamente il potere bacteriolitico di un siero (ricavato da un ammalato, o da un animale immunizzato artificialmente) si usano vari metodi *in vivo* e *in vitro*. Il metodo in vivo più comunemente usato è quello del Pfeiffer: si iniettano cioè, nel peritoneo d'una cavia, una determinata quantità del siero in esame e un'emulsione bacterica. Di tanto in tanto poi si fanno esami microscopici del liquido peritoneale per vedere, se la bacteriolisi è avvenuta (frammentazione e scomparsa dei bacteri) o si innestano con questo liquido terreni di coltura e si vede se si sviluppano colonie.

Tra i metodi *in vitro* ricorderemo quello delle *piastre di agar*. Si fa una miscela di una emulsione bacterica con siero bacteriolitico inattivato e complemento. Con questa miscela (tenuta a 37°) si fanno di tanto in tanto semine su piastre di agar e si contano le colonie sviluppate. Un altro metodo è il così detto metodo *bioscopico*. Con la miscela sovradetta si innestano tubi di coltura, acconciamente preparati, e si tien conto di certe proprietà biologiche dei microrganismi che si sviluppano, per es., riduzione del bleu di metilene (Neisser e Wechsberg), formazione di gas, ecc.

Naturalmente queste reazioni si hanno bene evidenti solo nei tubi dove non è avvenuta bacteriolisi, mancano in quelli ove la bacteriolisi si è prodotta, e sono di media intensità ove solo alcuni bacteri sono stati uccisi. Così si può evitare il lungo e fastidioso processo del conteggio delle colonie.

VIII. — Antianticorpi.

Iniettando in un animale un anticorpo, questo diviene l'antigene di un nuovo anticorpo — *antianticorpo* — che inibisce l'azione del primo. Già da qualche tempo Kossel, Camus e Gley erano riusciti a preparare un siero, che inibiva l'azione emolitica del siero di anguilla, e più tardi Bordet trovò che, iniettando in un animale, un'emolisina specifica, si ottiene un siero, che toglie al primo la sua proprietà di distruggere i corpuscoli rossi.

Si è affermato che l'*antiemolisina* sia composta di due sostanze, e cioè di un *antiambocettore* e di un *anticomplemento*, e che è anche possibile preparare questi due anticorpi separatamente. Iniettando un siero ricco di ambocettori, si può ricavare un altro siero, che tolga al primo le sue proprietà emolitiche e bactericide specifiche, lasciandolo però capace di riattivare un siero riscaldato, il che fa vedere che, nella miscela, esiste ancora complemento libero.

D'altra parte Ehrlich e Morgenroth hanno affermato la possibilità di produrre anticomplementi. Una capra fu trattata con un siero di

cavallo ricco di complemento e da questa capra fu poi ricavato un siero, capace di neutralizzare il complemento del sangue del cavallo. Wilde immunizzò un cane con siero di coniglio, e concluse, che il siero di questo cane non era più capace di riattivare un siero anticarbonchioso di coniglio, alterato per il riscaldamento, e impediva l'azione di un siero di coniglio bactericida per il carbonchio.

Si crede anche che anticomplementi si formino spontaneamente nel sangue degli animali perfettamente normali, e che a questa formazione si debba in certi casi la mancanza o la scomparsa di azioni emolitiche e bactericide.

È possibile immunizzare gli animali contro l'azione della spermotossina (Metschnikoff); in questo caso si producono delle *antispermotossine,* analoghe alle antiemolisine, ed è molto notevole il fatto, che è dato ottenere tali antispermotossine non solo negli animali maschi adulti, ma anche in animali molto giovani, che ancora non producono sperma, e perfino negli animali maschi castrati, e negli animali femmine.

Furono anche ottenute da vari autori *antiagglutinine* e *antiprecipitine.* Nè il metodo varia, poichè basta iniettare nei conigli sieri agglutinanti e precipitanti, per ottenere sieri che rendono inattivi questi anticorpi e quindi l'agglutinazione o la precipitazione non si produce più.

IX. — Sieri polivalenti.

Un animale, trattato con antigeni di differente natura, fornisce un siero dotato di diverse proprietà, cioè un siero polivalente. Non esiste infatti alcuna difficoltà ad ammettere, che le cellule dei tessuti, sotto differenti stimoli, elaborino sostanze specifiche di varia qualità.

Quando si inietta in un animale tutta una coltura bacterica, in realtà si introducono in esso differenti tossine, e l'organismo dell'animale si adopera a produrre contemporaneamente molti anticorpi o antitossine parziali. Per es. il siero, che si ricava da un cavallo, a cui furono inoculati gli intieri filtrati di una coltura tetanica è in fondo un siero polivalente, e deve contenere cioè una antitetanolisina, che impedisca la emolisi provocata da uno dei prodotti del bacillo tetanico, e una antitossina, che agisca contro la tossina convulsivante. Quindi una razionale produzione di siero antitossico dovrebbe avere lo scopo, di eccitare con giusto equilibrio la produzione delle antitossine parziali, secondo un rapporto normale; ovvero di costituire un siero polivalente, mescolando sieri, differentemente ottenuti da vari animali, e di cui ciascuno avesse un potere qualitativamente e quantitativamente stabilito.

Si possono anche facilmente ottenere sieri citolitici polivalenti. Iniettando in un animale, contemporaneamente o successivamente, sangue di altri diversi animali, si può da esso ottenere un siero capace di distruggere i corpuscoli di sangui diversi. In questo siero si trovano con tutta probabilità ambocettori di varia costituzione, ciascuno capace di combinarsi con il rispettivo antigene. Un simile effetto sembra che si possa ottenere, trattando un animale con vari bacteri, o almeno con varie razze di una stessa specie bacterica. E poichè le diverse razze di una stessa specie bacterica non sono mai completamente identiche tra loro, e contengono antigeni di natura alquanto differente, così è utile, per l'immunizzazione di un animale, destinato a produrre un siero curativo, adoperare non una sola razza, ma una mescolanza di bacteri della stessa specie e di differenti origini.

In tal modo ci si può attendere un siero, capace di agire su microrganismi di varia natura, e di essere perciò efficace nei vari casi di una stessa infezione. Ciò si è dimostrato specialmente necessario per riguardo allo streptococco, di cui la specie ha molte varietà, alquanto differenti tra loro. Infatti il siero di un animale immunizzato con una determinata coltura di streptococco è generalmente bacterida solo per quella coltura, mentre è inefficace su streptococchi, ricavati da altri ammalati: invece un siero antistreptococcico polivalente si comporta assai meglio in svariate infezioni, prodotte da questo microrganismo (Denys e Van der Velde). Lo stesso si può dire per i sieri antimeningococcici.

Come sieri polivalenti vanno considerati anche quelli, che contemporaneamente si comportano come antitossici e bactericidi. Da un punto di vista teorico si dovrebbe sempre ricavare un siero dotato di ambedue queste proprietà da un animale, trattato con culture intiere di un dato microrganismo, poichè in queste esistono e i costituenti proteici che stimolano la produzione delle bacteriolisine, e le tossine, che provocano la elaborazione delle sostanze antitossiche. Tuttavia fino a questi ultimi tempi l'applicazione pratica di questo principio non ha dato resultati molto soddisfacenti per quanto ora sembri, che lo Sclavo sia riuscito a preparare sieri contro il carbonchio e contro la difterite, i quali sono dotati di ambedue le suddette proprietà.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

Sui *sieri antitossici* vedi:

BEHRING, *Infektionskrankheiten*, Berlin, Hirschwald, 1912.

EHRLICH, *Toxine und Antitoxine, Therapie der Gegenwart*, 1901. *Berlin. klin. Wochenschr.*, 1905, n. 35-37. — *Betrachtung ueber die Ambozeptorenwirkung, ecc., Festschrift zum 50 Geburtstage von Koch, Fischer*, Jena 1903. — *Münch. med. Wochenschr.*, n. 33-34, 1903 (vi sono molte indicazioni bibliografiche). — *Berlin. klin. Woch.*, n. 36, 1903.

GRUBER, *Münch med. Wochenschr.*, 1903.

WECHSBERG, *Centr. f. Bakteriol.*, vol. XXXIV, 9.

EISENBERG, *Centr. f. Bakteriol.*, XXXIV, 1903.

KYES, *Berlin. klin. Wochenschr.*, n. 19, 1904.

DUNGERN, *Deutsch. med. Wochenschr.*, 1904.

SACHS, *Berlin. klin. Wochenschr.*, 1914, n. 16.

ARRHENIUS, *Immunchemie, Akademische Verlagsgesellschaft*, Leipzig 1907.

A. WASSERMANN und M. WASSERMANN, *Antitoxische Sera*, KOLLE e WASSERMANN, pag. 290, vol. II, contiene la bibliografia.

Sugli *antifermenti* vedi:

BEITZKE e NEUBERG, *Verhandl. der Deutschen patholog. Gesellsch.*, 1905.

KORSCHUN, *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, vol. XXXVI, 1902.

MORGENROTH J., *Centralbl. f. Bakt.*, vol. XXIV, 1899.

SACHS, *Fortschritte der Medizin*, vol. XX, 1902.

SCHÜTZE, *Deutsche med. Wochenschr.*, 1904.

SCHÜTZE, *Zeitschr. f. Hygiene*, vol. XLVIII, 1905.

RONDONI in LUSTIG, *Malattie infettive, ecc.*, vol. I, Milano 1913.

Sulle *agglutinine* e sul fenomeno dell'*agglutinazione* vedi:

MÜLLER, *Ueber Agglutinine normaler Tiersera*, Darmstadt 1901.

EISENBERG, *Berliner klin. Wochenschrift*, 1901.

LANDSTEINER, *Münchn. med. Woch.*, 1902.

NEUFELD, *Zeitschr. f. Hyg.*, vol. XL, 1902.

LOEWIT, *Centr. f. Bakteriologie*, vol. XXXIV, 1903.

POSSELT und SAGASSER, *Wiener med. Wochenschr.*, 1903.

STERN, *Berl. klin. Woch.*, n. 30-32, 1903.

STAEUBLI, *Centr. f. Bakt.*, vol. XXXIII, 1903.

PALTAUF, *Die Agglutination*, KOLLE e WASSERMANN, *Handbuch der path. Mikroorg.*, vol. II, Jena 1913.

Sulle *precipitine* vedi:

MERKEL, *Münch. med. Woch.*, n. 8.

DUNGERN, *Centr. f. Bakter.*, 1903, vol. XXXIV.

WASSERMANN e SCHÜTZE, *Deutsche med. Wochenschr.*, 1903.

WASSERMANN, *Deutsche med. Woch.*, n. 12, 1904.

UHLENHUT, *Deutsche med. Woch.*, 1902.

UHLENHUTH, *Deutsche med. Woch.*, 1901.

KRAUS, in *Handbuch d. path. Mikroorg.* di KOLLE e WASSERMANN (con molta bibliografia).

Sulle *citolisine* e *citotossine* vedi:

SACHS, *Centralbl. für Bakt*, vol. XXX, 1901. — *Ergebnisse der allgemeinen Pathologie*, 1902. — *Ergebnisse d. allg. Path.*, 1907 (vi è una estesa bibliografia).

Bordet, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1898, 1899, 1900, 1901.
Ehrlich und Morgenroth, *Berlin, klin. Wochenschr.*, 1899, 1900, 1901.
Landsteiner und Sturli, *Wien. klin. Wochenschr.*, 1901.
Morgenroth, *Münch. med. Wochenschr.*, n. 2, 1903.
Morgenroth, *Münch. med. Woch.*, 1902.
Morgenroth und Sachs, *Berl. klin, Wochenschr.*, 1902.
Ascoli, *Münch. med. Wochenschr.*, 1901.
Moreschi, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1903.
Bordet, *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1901.
Schwarz und Bronstein, *Berlin. klin. Wochenschr.*, n. 35, 1903.

Sulla *composizione del complemento*, vedi:

Sachs e Omorokow, *Zeitschr. f. Immun. Orig.*, vol. 11, 1911, pag. 710.
Ritz, *Zeitschr. f. Immun. Orig.*, vol. 15, pag. 145, 1912.
Jacobi e Schütze, *Zeitschr. f. Imm.*, vol. 4, pag. 4, pag. 730, 1910.
Nathan, *Zeitschr. f. Imm.*, vol. 21, pag. 259, 1914.
Weil, *Bioch. Zeitsch.*, vol. 48, pag. pag. 239, 1913.
Thorsch, *Bioch. Zeitschr.*, vol. 68, pag. 67, 1915.
Azzi, *Archivio di fisiologia*, 1919, f. 1. *Haematologica*, vol. I, fasc. 1.
Rondoni, in Lustig, *Malattie infettive*, vol. I, Milano 1913; e *Zeitschr. für Immunit.*, 1910-1911.
Chiò, *Gior. R. Acc. Med. di Torino*, LXVI n. 5-8 1918.

Sui *sieri bactericidi* vedi:

Lustig, *Il Morgagni*, 1903.
Galeotti, *Il Morgagni*, anno XLV, 1903.
Gruber, *Münch. med. Woch.*, 1901.
Pick, *Beitr. zur chem. Physiol.*, vol. I, 1901.
Ehrlich, *Deutsch. med. Woch.*, 1901.
Buchner, *Berl. klin. Wochen.*, 1901.
Mueller, *Centr. f. Bakter.*, vol. XXXIV, 1903.
Rondoni in Lustig, *Malattie infettive, ecc.*, vol. I, Milano 1913 (contiene la bibliografia).
Friedberger in Kolle e Wassermann, *Handbuch der pathog. Mikroorg.*, vol. II, Jena 1913 (con ricca bibliografia).

Sugli *antianticorpi* vedi:

Müller, *Centr. f. Bakt.*, vol. 29, 1901.
Marshall und Morgenroth, *Zeitschr. f. klin. Medizin*, 47, 1902.
Kraus und Lipschütz, *Wien. klin. Wochen.*, n. 35, 1903.
Pfeiffer und Friedberger, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1902.
Wendelstadt, *Arch. inter. de Therapie*, vol. IX.

Sui *sieri polivalenti* vedi:

Neisser *Allgemeines über bakterielle Antigene, Handbuch der Tecnik und Methodik der Immunitätsforschung*, Jena, Fischer, 1907.
Lipstein, *Centralbt. f. Bakeriologie*, vol. 34, 1903.
Römer, *Graefes Arch. f. Ophtalmologie*, vol. 59.
Wassermann, *Zeitschr. f. Hygiene*, 47, 1904.
Wechsberg, *Zeitschr. f. Hygiene*, vol. 39, 1902.
Rondoni in Lustig, *Malattie infettive*, vol. I, Milano 1913.

CAPITOLO V.

L'anafilassi.

Fenomeni d'ipersensibilità negli animali verso determinate sostanze erano già stati riconosciuti e descritti da vari autori molti e molti anni addietro, ma è al Richet che spetta il merito di aver fissato, fino dal 1902, tutti i dati caratteristici dell'*anafilassi*, e di aver egli stesso per la prima volta usato questa parola, che etimologicamente significa *contro protezione*, cioè l'inverso d'immunità.

Oggi, dopo una grande raccolta di fatti e di esperimenti, si è visto che l'anafilassi, benchè nei suoi effetti opposta all'immunità, si ricollega ad essa per tante ragioni e di più si è visto, che questo fenomeno, il quale dapprima non sembrava che una curiosità biologica, ha un significato ben più largo, che si estende e penetra in vari capitoli della patologia ed ha importanti applicazioni pratiche nella medicina.

Il Richet sperimentò dapprima nei cani con una proteina tossica, detta *congestina*, ricavata dai tentacoli delle attinie. Egli vide che animali, trattati con una piccolissima dose di questa sostanza, non mostravano alcun fenomeno morboso: ma, se dopo qualche tempo si reiniettavano con la medesima sostanza, cadevano in preda a fenomeni morbosi gravi e morivano. Insomma la prima iniezione, invece di aver immunizzato l'animale, lo aveva reso più sensibile.

Si vide poi che, anche con altre sostanze proteiche, *non tossiche*, introdotte per via *parenterale*, si può produrre gli stessi fenomeni, e, per la storia dell'anafilassi, va ricordato il cosidetto *fenomeno di Arthus*, sensibilizzazione dei conigli con il siero normale di cavallo, e il *fenomeno di Theobald Smith* o sensibilizzazione delle cavie con i miscugli di sieroantidifterico e di tossina difterica.

Da queste ricerche hanno preso origine una quantità enorme di esperimenti, e così a poco a poco si è fondata tutta la teoria dell'anafilassi, per opera specialmente di Otto, di Rosenaw e Andersen, di Kraus e Dörr, di Courmont, di Bezredka, di Friedberger, di Gay e Southard e di molti altri.

Oggi il quadro dell'anafilassi è nettamente delineato in tutti i suoi particolari, non così nelle ipotesi che tendono ad interpretare questi fenomeni. Nei paragrafi che seguono esporremo ciò che è risultato dagli esperimenti sugli animali, le principali idee teoriche su questi esperimenti e infine le applicazioni della dottrina dell'anafilassi alla patologia umana.

I. — I FENOMENI SPERIMENTALI DELL'ANAFILASSI.

1. *Il fenomeno classico dell'anafilassi,* che ha servito di base a tutti gli studi più recenti su questo processo biologico è il seguente.

Il siero di cavallo è perfettamente innocuo per le cavie, e, se si introduce in una cavia, per la via sottocutanea o endoperitoneale, una minima quantità di questo siero (0,1-0,01 cmc.), l'animale non presenta alcun fenomeno morboso. Se, dopo un adatto periodo di tempo, che può andare da 8 a 18 giorni, si fa nella stessa cavia una seconda iniezione di siero di cavallo, in quantità un po' maggiori, si vedono subito sorgere fatti morbosi assai gravi: l'animale diventa inquieto, si gratta furiosamente il muso ed i fianchi, poi cade in una specie di paralisi, spesso interrotta da attacchi convulsivi, ha intensa dispnea, perde le feci e le urine e in generale muore. Se non muore, si rimette rapidamente e spesso rimane poi insensibile ad ulteriori iniezioni di siero di cavallo; diviene cioè *immunizzato.*

Questi vari fatti hanno ricevuto le seguenti denominazioni:

a) La *prima iniezione* si chiama iniezione *preparante* o *sensibilizzante*, perchè appunto prepara o rende sensibile la cavia ad una sostanza che normalmente è innocua, quale è il siero di cavallo.

b) Il *periodo di tempo*, che passa tra una iniezione e l'altra, si chiama *tempo di incubazione.* In questo avvengono i fenomeni biochimici che rendono la cavia sensibilizzata.

c) La *seconda iniezione* si chiama iniezione *tossica*, o *anafilattizzante*, o *rivelatrice* (i francesi la chiamano *déchaînante*).

d) I *fenomeni morbosi,* che si presentano nella cavia dopo la seconda iniezione, si indicano con l'espressione, non intieramente esatta, di *shock anafilattico.*

2. *Altri dati sperimentali.* — Dallo schema classico dell'anafilassi come ora è stato esposto, si hanno deviazioni considerevoli a seconda dei modi con cui l'esperimento si conduce, a seconda della specie animale adoperata e della natura della sostanza usata nelle due iniezioni.

a) *Vie delle iniezioni.* — La prima iniezione si fa sempre o nella cavità peritoneale o sotto la cute. A seconda del luogo ove si fa la seconda gli effetti sono diversi. Sono sempre più rapidi, gravi e letali se l'iniezione si fa sotto la dura madre o nelle vene. Secondo Bezredka è l'iniezione endovenosa che ha più intensa efficacia, secondo altri è la sottodurale. Per la via endoperitoneale e sottocutanea si hanno risultati più incerti e più miti.

b) *Tempo d'incubazione.* — È diverso a seconda della via d'iniezione, della dose iniettata, delle sostanze anafilatizzanti e della specie animale. Può andare da 8 giorni a qualche settimana.

Nella cavia, trattata col siero di cavallo, lo stato anafilattico comincia al settimo giorno, aumenta poi fino a raggiungere un massimo al quattordicesimo giorno (Rosenaw e Andersen). Secondo Bezredka, il tempo d'incubazione è tanto più breve quanto più piccola è stata la dose nella iniezione sensibilizzante.

La durata dello stato anafilattico è molto variabile, ma sempre piuttosto lunga. Nei cani di Richet fu constatata una ipersensibilità fortissima, anche dopo 150 giorni. Nella cavia lo stato anafilattico per il siero di cavallo può durare per tutta la vita (fino a tre anni, Rosenaw e Andersen). Nell'uomo Cuvier constatò un caso di accidente anafilattico dopo 1817 giorni dalla prima iniezione.

c) *Dosi delle iniezioni.* — La dose della sostanza iniettata nella prima iniezione deve essere sempre piccola, e può essere anche piccolissima. Il siero di cavallo può anafilattizzare la cavia fino alla dose di gr. 0,000.001. Come dice il Richet, si rientra così nella *chimica biologica degli imponderabili.*

Per la seconda iniezione si adoperano dosi più alte, sempre nei decimi di cmc. per le cavie sensibilizzate col siero di cavallo. Se però si usa la via intraperitoneale o sottocutanea, bisogna crescere la dose e arrivare fino a qualche cmc.

d) *Animali da esperimento.* — Fra gli animali di laboratorio la cavia è quella che meglio si adopera per gli esperimenti di anafilassi, poi vengono i conigli ed i cani, le capre, i buoi, i cavalli e gli uccelli (Friedberger e Hartoch, Arthus) e perfino gli animali a sangue freddo (Friedberger e Mita). L'uomo, come vedremo in seguito, è pure sensibile all'anafilassi. I ratti invece, secondo Frey, Doerr, Frommsdorf, non sono anafilattizzabili. In animali di specie differente il quadro morboso dell'anafilassi si presenta in genere in modo diverso.

3. *Specificità dell'anafilassi.* — L'anafilassi è un fenomeno essenzialmente specifico, ma non in modo assoluto. Vale a dire lo *shock* si presenta dopo la seconda iniezione, soltanto se si usa per questa l'identica sostanza (o una sostanza di natura assai vicina ad essa) adoperata per sensibilizzare l'animale.

Questo è il principio generale: tuttavia tra i vari sperimentatori vi sono divergenze di resultati e di vedute, specialmente nel campo dell'anafilassi prodotta con sostanze di origine animale. Si afferma che sussiste una *specificità di specie*, che consisterebbe nell'equivalenza delle proteine di qualsiasi umore o tessuto dello stesso animale; p. es. si potrebbe preparare una cavia col sangue di cavallo e produrre poi in essa lo *shock* anafilattico con un estratto qualsiasi di un organo del cavallo. Questa specificità si potrebbe estendere anche a

specie animali assai vicine. Altri (Minet e Bruyant) distinguono ancora una *specificità d'organo*, che consisterebbe in questo, che una cavia, preparata, per es., con un estratto di rene, mostrerebbe anafilassi soltanto dopo una seconda iniezione di estratto di rene, però, anche se proveniente da animale diverso. Questo fatto, in genere non confermato, sussiste però veramente per il cristallino (Kraus, Doerr e Sohma, Hertle e Pfeiffer, Andreiew).

Per le tossine bacteriche l'anafilassi non è assolutamente specifica, e vi è in questo una certa somiglianza con i fenomeni dell'agglutinazione; cioè un animale, preparato con la tossina tifica, può rispondere ad una seconda iniezione di tossina paratifica, ecc. Forse in questi casi una accurata determinazione di rapporti quantitativi potrebbe svelare una maggiore specificità, come appunto avviene per l'agglutinazione.

È da notare anche il fatto importante, messo in evidenza da Lesné e Dreyfus, che, se si fanno più iniezioni preparanti con una stessa sostanza, si determina un'anafilassi per un certo numero di sostanze vicine: in altre parole la specificità diminuisce con l'accumularsi della sostanza sensibilizzante. E così a poco a poco si è giunti fino a porre il problema (Richet), se non esista un'*anafilassi generica* (corrispondente all'immunità generica) che si possa produrre per qualsiasi sostanza capace di anafilattizzare, ma qui si rientra nel campo generale delle intossicazioni proteiche e si perde il concetto di anafilassi, quale ci è dato dall'esperimento classico sovra descritto.

4. *I sintomi dell'anafilassi.* — Abbiamo già esposto, in poche parole, i fatti morbosi che si osservano nella cavia sensibilizzata e reiniettata col siero del cavallo. Lo *shock* anafilattico tipico, già descritto, subisce modificazioni varie nei diversi animali e può essere anche assai differente a seconda della sostanza impiegata e della via di introduzione. Ma un esame minuto di queste diversità ci porterebbe troppo lontano e qui ci limiteremo a riassumere i fenomeni morbosi, che si riferiscono ai sistemi principalmente colpiti.

È necessario però premettere, che il meccanismo patogenetico generale degli accidenti anafilattici risiede nel sistema nervoso, intendendo con ciò non solo il sistema nervoso centrale, ma anche il sistema nervoso periferico, per quanto gli esperimenti di anafilassi negli organi isolati (in modo da escludere l'influenza del sistema nervoso centrale) siano ancora assai rari e poco conclusivi, se si eccettuano quelli, molto interessanti, di Cesaris Demel sul cuore isolato.

a) Fenomeni respiratori. — Nelle cavie in *shock* anafilattico la causa immediata della morte è l'asfissia, che sembra avvenire per

uno spasmo improvviso della muscolatura, dei bronchi (Auer e Lewis, Gay e Southard). All'autopsia si trovano infatti i polmoni in uno stato d'enfisema acuto, con gli alveoli dilatati, i setti rotti, come nei casi di una bronco-costrizione fortissima. Biedl e Kraus hanno confermato l'importanza della costrizione dei muscoli bronchiali, perchè riescirono a salvare le cavie in shock anafilattico, iniettando loro atropina o narcotici che agiscono sulle terminazioni nervose in questi muscoli, mentre l'asfissia non cessa al taglio dei vaghi (innervatori dei muscoli bronchiali) o con la distruzione del midollo e della base del cervello, il che fa vedere che in questo caso non si tratta di un fenomeno centrale.

b) *Fenomeni circolatori e del sangue.* — Un altro fenomeno assolutamente caratteristico è l'abbassamento della pressione del sangue, il quale è sovra tutto causato da una forte vasodilatazione viscerale. Questa ipotensione è palese tanto nelle cavie, quanto nei cani, nei gatti e nei conigli (Manwaring): qualche volta essa è preceduta da un breve periodo d'ipertensione. I disturbi cardiaci pure constatati nell'anafilassi si dovrebbero in gran parte attribuire alla diminuzione della pressione sanguigna, senza però escludere una azione diretta sui gangli nervosi del cuore. Secondo Richet, la vasodilatazione anafilattica è d'origine centrale, secondo Biedl e Krauss è d'origine periferica: per molti autori essa è identica, per il meccanismo patogenetico, alla vasodilatazione che si riscontra nelle intossicazioni da peptone.

All'autopsia degli animali, morti in seguito ad accidenti anafilattici, si riscontrano con grande frequenza infiltrazioni emorragiche, sovratutto (Gay e Southard) della mucosa dello stomaco e dell'intestino. Anche Richet descrisse minutamente lesioni emorragiche nei diversi organi dei cani uccisi dalla iniezione anafilattizzante.

Le alterazioni del sangue, constatate nello *shock* anafilattico, sono: la leucopenia (Weiss e Tsuro), l'incoagulabilità, la scomparsa o la riduzione del complemento (Friedberger e Hartoch, Francioni).

c) *Altri fenomeni patologici.* — Il sistema nervoso centrale è sempre colpito, e anzi dalla maggior parte degli autori si crede, che i veleni anafilattici agiscano principalmente sulle cellule nervose dell'asse cerebrospinale.

Nello *shock* anafilattico il collasso, la paralisi degli sfinteri, le convulsioni, ecc. sono fenomeni di sicura origine centrale.

Per quello che riguarda l'economia calorica si può dire, che, nello *shock*, vi è sempre abbassamento notevole della temperatura, dovuto sovratutto alla vasodilatazione. Nelle reazioni anafilattiche, che si ri-

petono dopo varie iniezioni d'antigene compare invece la febbre, che, secondo Friedberger (v. il prossimo paragrafo) è sempre l'effetto della anafilotossina.

Il tubo gastroenterico può presentare pure disturbi gravi, e il Richet, nei suoi cani anafilattizzati con la congestina, constatò assai spesso la diarrea e il vomito sanguinolento.

Secondo Manwaring l'intossicazione anafilattica ha per luogo d'origine sovratutto l'intestino ed il fegato.

d) *Alterazioni anafilattiche locali.* — Queste compaiono principalmente sulla pelle e sulle mucose e vanno dal semplice eritema, con o senza edema, alle placche necrotiche e alla gangrena. Sono specialmente frequenti nei conigli, in cui l'iniezione tossica si faccia sotto la cute. L'esistenza di una anafilassi locale ha importanza sovratutto perchè si ricollega alle reazioni diagnostiche, dette anafilattiche, delle quali tratteremo nel capitolo VI.

5. *Sostanze anafilattizzanti.* — Sulla natura delle sostanze capaci di produrre il fenomeno dell'anafilassi si può ormai concludere in modo definitivo. Non ostante che nella bibliografia si trovino descritti casi ed esperimenti di sensibilizzazioni attive e passive, mediante composti chimici di costituzione semplice, come alcaloidi, antipirina (Auveilher), iodoformio (Bruck), arsenobenzolo (Sicard e Bloch), lipoidi (Pick e Yamanouchi), tuttavia è lecito oggi affermare, che, solo con le proteine eterogenee, si determina la vera anafilassi. Si può dire che il potere anafilattico spetta unicamente alle sostanze capaci di funzionare da antigeni e con ciò si rientra nell'ordine di idee, che la sensibilizzazione anafilattica sia un fenomeno immunitario.

Le proteine primitive e i proteidi sono tutte sostanze anafilattizzanti. Per gli albuminoidi, come la gelatina, il collageno, l'amiloide, ecc. le opinioni sono controverse; per i prodotti della scissione proteica, albumosi, peptoni, polipeptoidi, aminoacidi le cose vanno in modo diverso.

Vedremo più tardi, come, con la denaturazione si possa scindere il potere sensibilizzante dal potere anafilattizzante; lo stesso si può fare anche con l'idrolisi e, quando si giunge al peptone, si deve ricordare, che, se anche ad esso si può attribuire una vera azione anafilattizzante (Arthus), essa coincide e si confonde col potere tossico primario che il peptone possiede (Biedl, e Krauss). Al di là dello stadio di peptone, i prodotti della proteolisi, se anche conservano un valore sensibilizzante, non mostrano più capacità tossiche alla seconda iniezione.

a) *Proteine di natura animale.* — Dopo i primi esperimenti del Richet con la *congestina* e la *crepitina*, si è sperimentato con sostanze

animali di tutti i generi: siero di sangue, linfa, latte e altri prodotti di secrezione, sperma, essudati e trasudati patologici, ovoalbumina, estratti d'organi, cellule intiere, corpuscoli rossi.

Con i sieri sanguigni sono state fatte ricerche in grandissimo numero, specialmente con il siero di cavallo, e si è visto che, con il siero di qualsiasi animale, purchè eterogeneo, si ottiene l'anafilassi. Con il siero di un animale della stessa specie non si son mai constatati fenomeni morbosi.

Si ricordi che alcuni sieri possono essere estremamente tossici per loro stessi e determinare la morte dell'animale a cui vengano iniettati la prima volta: tale il siero di anguilla e di altri pesci.

Con il latte hanno esperimentato Rosenaw e Andersen, Bezredka, Laroche ed altri: le reazioni sono sempre specifiche e si possono provocare anche per iniezione boccale o per assorbimento rettale. Per gli essudati e altri prodotti patologici sono da ricordare anzitutto i dati di P. Courmont che sperimentò con liquidi pleurici d'origine tubercolare o no, con liquidi ascitici, ecc.: ottenne fenomeni ora simili a quelli dell'anafilassi classica, ora differenti, perchè complicati a fatti di intossicazione primaria, ora assai lievi e transitori.

Con gli estratti di organi sono stati fatti studi di tutti i generi (Ranzi, Okubo, Minet e Bruyant), particolarmente in rapporto alla questione delle specificità, come sovra abbiamo detto. A scopo pratico si è tentato il riconoscimento delle carni di diversi animali col metodo dell'anafilassi; Dungern e Hirschfeld hanno rivolto la loro attenzione agli estratti testicolari, Remlinger e Delille alla sostanza cerebrale, ottenendo il primo resultati negativi, il secondo positivi.

b) *Proteine vegetali.* — Le proteine, ricavate da molti semi, dal riso (Karasawa), dai piselli, dalle lenticchie, introdotte per via parenterale determinano una netta anafilassi, tanto che fu pure proposto di usar questo metodo per svelare le falsificazioni delle farine (Schern). Anche con tossine vegetali e specialmente con la *crepitina* (Richet) sono stati ottenuti fenomeni anafilattici ben netti e distinti dalla azione tossica primitiva di queste sostanze.

c) *Tossine bacteriche.* — Le prime osservazioni sulla sensibilizzazione prodotta dalla *tossina difterica* furono fatte molto tempo addietro da Behring e poi da Salomonsen e Madsen nel trattamento dei cavalli per la produzione del siero curativo. Questi autori constatarono, in certi periodi dell'immunizzazione, reazioni violente anche per dosi relativamente piccole di tossine. Ora si sa, che si tratta di fenomeni anafilattici e tutti i preparatori di sieri di qualsiasi specie sanno qual pericolo corrono i cavalli, in certi periodi del loro tratta-

mento immunizzante. Anche con le endotossine si produce un vero stato anafilattico (Wolff-Eisner, Rosenaw e Andersen, Kraus e Doerr), sia che si usino i corpi bacterici intieri uccisi od ancor viventi, sia i loro estratti in qualsiasi modo ottenuti.

È necessario però ricordare (v. pag. 324) che, per le tossine microbiche, non vi è l'eguaglianza di azione che si è constatata per altri antigeni, e sovratutto, secondo alcuni, la specificità è assai dubbia (Delanoé). Spesso la sensibilizzazione si ottiene solo dopo ripetute inoculazioni, talvolta si hanno solo reazioni anafilattiche locali. Secondo Friedberger, una certa incostanza di risultati dipende dall'insufficienza di rigore nel senso quantitativo. Per altri infine la occasionale mancanza dell'anafilassi bacterica si dovrebbe alla maggiore facilità con cui, mediante i prodotti bacterici, si raggiunge l'immunità, sorpassando il periodo della sensibilizzazione; in altre parole lo stato anafilattico si ridurrebbe solo alla cosidetta *fase negativa* della vaccinazione, che il Wright ammette, ma che molti autori negano.

In ogni modo che nelle infezioni naturali si stabilisca uno stato allergico, nel senso dell'ipersensibilità, non si può assolutamente negare, come vedremo nel paragrafo terzo di questo capitolo e nel capitolo seguente.

d) *Dissociazione delle proprietà anafilattiche nella stessa sostanza.* — In tutti gli esperimenti, a cui si è finora accennato, è l'identico antigene che serve a sensibilizzare l'animale e a produrre lo scoppio dei fenomeni anafilattici.

Ma ora esperimenti più recenti hanno dimostrato, che in modi diversi si può trasformare una sostanza proteica, in guisa da conservarle le proprietà sensibilizzanti, mentre scompaiono le proprietà tossiche: allora, se, nell'animale sensibilizzato, si deve produrre lo *shock* anafilattico, bisogna ricorrere alla sostanza primitiva inalterata. Si è parlato così di una vera scissione di un antigeno in due sostanze di cui, secondo Bezredka, una sarebbe *termostabile e sensibilizzante* e l'altra *termolabile e tossica.*

Altri tentativi di una reale dissociazione degli antigeni anafilattizzanti in due diverse sostanze sono stati fatti da Richet per la congestina, da Vaugham e Weehler per l'ovalbumina, da Gay e Adler per il siero di cavallo, in cui la globulina sarebbe semplicemente sensibilizzante.

Ma uno sguardo complessivo a tutti questi esperimenti, e a molti altri, che sarebbe troppo lungo riferire, ci sembra che permetta di considerare arrischiata l'idea dell'esistenza, in un antigene, di due sostanze, separabili con mezzi fisici o chimici. Nella realtà dei fatti il

fenomeno è questo: una sostanza proteica, sottoposta ad influenze che la *denaturano*, non perde la proprietà di sensibilizzare un animale, ma perde quella di suscitare in esso lo *shock* anafilattico alla seconda iniezione. In altre parole la proprietà sensibilizzante è più solida, più profondamente radicata nella molecola proteica, mentre la proprietà tossica è più superficiale e dipendente dalle particolarità di struttura fisico-chimica del colloide proteico, le quali si perdono con la denaturazione.

Tutti i mezzi di denaturazione ottengono questo effetto. Il semplice invecchiare dei sieri, mentre non toglie loro il potere di sensibilizzare le cavie, fa scomparire il potere tossico: così pure fanno il riscaldamento a 100° o 105° (Rosenaw e Andersen), i raggi ultravioletti (Baroni, Jonescu, Mihaisti), molti reagenti chimici, quali gli acidi, il iodo, ecc., e persino la digestione pepsinica e triptica (Pick e Yamagouchi).

6. *Anafilassi passiva.* — L'anafilassi passiva consiste in questo: si sensibilizza una cavia con un antigene qualsiasi e, dopo un conveniente periodo di tempo, si estrae siero da questa cavia e si inietta in un'altra cavia normale. Essa risulta a sua volta sensibilizzata e, se le si inietta l'antigene, compare lo *shock* anafilattico.

Si ammise dapprima, che fosse necessario un intervallo di almeno 24 ore fra l'iniezione del siero e quella dell'antigeno per produrre l'anafilassi (Rosenaw e Ernst), ma poi si è visto, che si possono anche iniettare simultaneamente con lo stesso effetto (Weil-Hallé e Lemaire). Anzi vari autori (Friedmann, Biedl e Kraus, Briot), mescolando il siero delle cavie sensibilizzate e l'antigeno e iniettando questa miscela in una cavia, sono riusciti ad ottenere lo *shock* e a questo fatto si è dato il nome di *anafilassi in vitro.*

Oltre che nelle cavie, l'anafilassi passiva è stata prodotta nei cani (Richet) e nei conigli, per quanto in questi ultimi animali assai meno facilmente.

Si può anche sensibilizzare un coniglio e col siero di questo, anafilattizzare una cavia: questa si chiama allora *anafilassi passiva eterologa.*

La durata dell'anafilassi passiva non è molto lunga: 20 giorni secondo Richet, 13 secondo Otto, 11 secondo Gay e Southard.

Il periodo di tempo, durante il quale un animale sensibilizzato può fornire siero anafilattizzante, non è neppure molto lungo e in genere non si estende oltre i due mesi.

La specificità dell'anafilassi passiva è sicura, però è meno stretta di quello che si credeva dapprima.

Una forma speciale di anafilassi passiva è quella che si trasmette dalla madre al feto per la via placentare; ma mai si è verificato il caso di una trasmissione paterna: non è esatto dunque parlare di ereditarietà dell'anafilassi. Lo stato anafilattico dei figli di una madre sensibilizzata dura solo qualche settimana o qualche mese e poi scompare. L'anafilassi vera si trasmette per l'allattamento (Rosenaw e Andersen).

7. *Antianafilassi.* — Con questa parola si indica lo stato opposto all'anafilassi, uno stato cioè, in cui scompare l'ipersensibilità dell'animale verso l'antigeno in esperimento.

Lo stato antianafilattico si può raggiungere:

a) colla sopravvivenza dell'animale dopo aver sorpassato il periodo dello *shock* anafilattico (v. pag. 322);

b) mediante un'iniezione di antigeno a dose alta, fatta nel periodo di incubazione, quando non è cominciato ancora il processo di sensibilizzazione;

c) eseguendo la seconda iniezione nel periodo di già avvenuta sensibilità, con una dose anche maggiore di quanto sarebbe necessario per produrre lo *shock*, ma in piccole proporzioni, ripetute a brevi intervalli (*metodo delle iniezioni subentranti* di Bezredka) [1]. L'animale così non presenta lo *shock* e diviene poi definitivamente insensibile. Questo metodo ha una grande importanza pratica per eliminare il pericolo dell'anafilassi nella vaccinazione degli animali fornitori di sieri.

La questione teorica principale sull'argomento dell'antianafilassi è la seguente: per i suoi effetti lo stato antianafilattico è eguale allo stato normale di un animale (non sensibilizzato) o allo stato di una vera immunizzazione, ma in realtà vi sono differenze fra questi stati?

---

[1]) Questo fenomeno di *rapida assuefazione* degli animali a certi antigeni, in modo che, con le iniezioni frazionate a piccoli intervalli, si può introdurre, senza effetti dannosi, una dose complessiva maggiore di quella, che, iniettata in una sola volta, produrrebbe la morte dell'animale, si presenta in molti altri casi, al di fuori degli stati anafilattici. Così piccole iniezioni di peptoni o di estratti tossici di organi, fatte a brevi intervalli di tempo, preservano un'animale da una dose mortale di queste sostanze. Per gli effetti si ha dunque come una *immunizzazione improvvisa*, ma è però giustificato parlare di vera immunità quando questa parola ci serva ad indicare processi per loro natura assai lenti. Ad indicare questo stato si sono usate le espressioni di *scheptofilassi* (Lambert, Ancel, Bouin), *tachifilassi* (Champy e Gley). Ma a che prò inventar nuovi nomi per fenomeni su cui non abbiamo la minima conoscenza positiva?

Nel rispondere a tale questione possiamo anzitutto basarci sul concetto, che lo stato di sensibilità anafilattica consista nella presenza nel sangue di sostanze sensibilizzanti (*anticorpi sensibilizzanti*). Le pratiche antianafilattizzanti, che in conclusione si basano tutte nella introduzione di antigeno, neutralizzerebbero le dette sostanze, le toglierebbero dunque dagli umori dell'organismo, il quale ritornerebbe così come nuovo e fresco e insensibile a nuove introduzioni di antigeno.

Una prova di ciò sarebbe il fatto, che in breve tempo, dopo l'iniezione antianafilattica, l'animale potrebbe di nuovo esser sensibilizzato (Gay e Southard).

Si può però anche ammettere, che lo stato umorale dell'organismo in seguito alle iniezioni antianafilattizzanti, trapassi in condizioni di vera immunità per la formazione di anticorpi immunizzanti.

È necessario però avvertire, che, contro questo modo di considerare l'antianafilassi, stanno alcuni esperimenti di Bezredka, dai quali risulterebbe, che le cavie antianafilattiche, non posseggono un siero immunizzante, capace cioè di neutralizzare l'antigeno.

Per concludere diremo che, probabilmente, ciò che chiamiamo antianafilassi può essere, nei differenti casi, uno stato diverso, e cioè o un ritorno alle condizioni normali per la neutralizzazione delle sostanze sensibilizzanti, o una vera immunità.

II. — Teorie sull'anafilassi.

Un fenomeno così interessante e sorprendente come quello dell'anafilassi, è naturale, che abbia svegliato lo spirito speculativo di tutti gli autori, che hanno sperimentato su tale argomento. Perciò le ipotesi formulate, con l'intento di rappresentarci il processo anafilattico, sono molte e svariate.

Ma una larga e completa esposizione e discussione di esse non avrebbe un grande interesse per noi, che dobbiamo cercare di precisare i fatti piuttosto che le ipotesi, e quindi ci limiteremo a ricordare solo i punti principali di tutta la dottrina anafilattica.

Su cinque fatti, che sembrano oramai accertati, si basa questa dottrina e cioè:

1.° che le sostanze, che provocano l'anafilassi, hanno la funzione e la natura di antigeni;

2.° che la sensibilizzazione anafilattica è un processo che si svolge in un certo periodo di tempo, come reazione biologica dell'organismo allo stimolo rappresentato dall'antigeno;

3.° che la sensibilizzazione anafilattica è specifica;

4.° che essa ha essenzialmente una base umorale, cioè che è dovuta a sostanze che si formano nel sangue (anticorpi sensibilizzanti), come risulta dall'anafilassi passiva;

5.° che lo *shock* anafilattico è un fenomeno d'intossicazione e il veleno anafilattico si produce per l'unione dei suddetti anticorpi con l'antigeno, come appare dell'anafilassi *in vitro*.

Tuttociò permette di considerare l'anafilassi alla stregua dei fenomeni immunitari, e anzi si può dire, che lo stato anafilattico non è che una *fase negativa* dell'immunità umorale, e da questa fase negativa si passa facilmente alla fase positiva o di resistenza o di vera immunità.

Il Pirquet designa ambedue questi stati come *stati allergici* dell'organismo. Più esplicitamente, l'*allergia* consiste in una modificazione della capacità reattiva di un organismo di fronte ad un antigeno, e tale che, ad una seconda introduzione dell'antigeno, l'organismo reagisce in modo diverso dalla prima e cioè *in più* (anafilassi) [1]) o *in meno* (immunità).

Le questioni principali che ora si presentano sono le seguenti: che cosa sono gli anticorpi sensibilizzanti e di che natura è il veleno che entra in giuoco nell'anafilassi?

1. *Anticorpi sensibilizzanti.* — Il Richet fu il primo ad affermare, che nel siero di sangue degli animali sensibilizzati esiste o una proprietà nuova o una sostanza nuova, a cui questo autore dette il nome di *tossogenina*. Altri autori hanno trovato altri nomi per significare la stessa cosa, così Rosenaw e Andersen usano la parola *anafilattina*, Doerr *anafilattogeno*, Bezredka *sensibilizzina*.

Tutti ammettono che queste sostanze sensibilizzanti si formino sotto lo stimolo dell'antigeno e che poi possano combinarsi specificamente con nuove quantità di esso; ma a qual tipo appartengano tali anticorpi è ancora molto controverso. Secondo alcuni (Nicolle, Wolff-Eisner) si tratta di *anticorpi litici* o *lisine*, capaci di scindere non solo cellule, ma anche molecole proteiche e di generare così veleni di origine proteolitica. Secondo il Friedberger invece, come vedremo meglio tra poco, gli anticorpi sensibilizzanti hanno la natura di *precipitine* o di veri *ambocettori*, capaci di una unione fisico-chimica con l'antigeno e anche con il complemento.

---

[1]) Siccome lo stato allergico è più manifestamente palese quando la reazione secondaria è *maggiore*, il concetto dell'allergia, duplice secondo il Pirquet, a poco a poco, nel linguaggio comune, va limitandosi al caso dell'anafilassi, e così queste due espressioni allergia e stato anafilattico finiscono col diventare sinonimi.

2. *Il veleno anafilattico.* — Dall'unione degli anticorpi anafilattici con i loro corrispondenti antigeni si produce, sia *in vivo*, sia *in vitro*, una sostanza tossica chiamata dal Richet e dalla maggior parte degli altri autori *apotossina* e dal Friedberger *anafilotossina.* Questa sostanza tossica sarebbe la causa immediata dello *shock* anafilattico.

Le ricerche e le conclusioni del Friedberger hanno goduto per molto tempo il più grande favore. Egli crede che l'anafilotossina sia una reazione a tre: quando un *antigeno* si unisce col suo *anticorpo* ed è presente *complemento*, questo pure si fissa sul complesso e si produce il veleno anafilattico.

Così ha preparato l'anafilotossina *in vitro*, mescolando antigeni batterici con sieri corrispondenti e aggiungendo poi siero fresco di cavia. La miscela, iniettata nelle cavie, produce senz'altro uno *shock* anafilattico tipico.

L'anafilotossina, iniettata poi a piccole dosi sotto la cute o nel peritoneo, avrebbe un'azione *febbrigena*, e da questo resultato il Friedberger estende la sua teoria alla patogenesi della febbre, affermando che la febbre è sempre la conseguenza di una intossicazione lenta per anafilotossina. Nelle malattie infettive si producono sempre piccole quantità di anafilotossina, e da ciò la febbre che accompagna la maggior parte delle infezioni.

Ma alla teoria dell'anafilotossina, quale un vero composto chimico, sono state fatte gravi obbiezioni, poichè si è visto, che, trattando il siero fresco di cavia con un corpo assorbente (e il sistema antigeno + anticorpo è certo dotato di una facoltà assorbente per il complemento), quale è il caolino (Keyser e Wassermann) o l'agar (Bezredka, Bordet), si ottiene un liquido capace di provocare nelle cavie lo *shock* anafilattico.

Così si giunge alle *teorie fisiche dell'anafilassi*, di cui una è quella di Doerr sostenuta anche da Muttermilch, da Bordet e da altri. Essa si basa sull'ipotesi, che nel siero normale di cavia esistano due sostanze antagonistiche, di cui una, che è tossica, è neutralizzata dall'altra. Quando in questo siero avvengono certe reazioni fisico-chimiche, quale per es. è l'unione di un antigeno con il suo anticorpo, questa sostanza neutralizzante è tolta di mezzo e allora la sostanza tossica entra in azione.

Un'altra teoria fisica è quella di Bezredka: egli ammette che, quando antigeno e anticorpo (che l'autore chiama *sensibilisinogeno* e *sensibilisina*) si uniscono in immediata vicinanza delle cellule nervose producono in esse, per la loro reazione, un'azione fisica violenta, una *commozione* dell'equilibrio nucleare nelle cellule stesse, che si mani-

festa con i gravi sintomi nervosi dell'anafilassi. Per questo una delle condizioni essenziali dello *shock* anafilattico è che i due reagenti si incontrino con *rapidità.*

Se la loro reazione avviene a poco a poco la commozione delle cellule nervose è troppo lieve e non si produce anafilassi. Così si spiegherebbe il fatto dell'innocuità della seconda iniezione di antigeno fatte a piccole dosi ripetute.

III. — I fenomeni anafilattici nell'uomo.

Agli esperimenti sugli animali, che abbiamo sovra descritto, e alle teorie sulla anafilassi si ricollegano una quantità di fatti della patologia umana, i quali trovano così una soddisfacente spiegazione.

Di questi fatti crediamo opportuno ricordare i principali e i più interessanti.

1. *Malattia da siero o malattia da reiniezione.* — Da molto tempo è noto, che le iniezioni sieroterapiche possono produrre, in alcuni individui, fenomeni morbosi, talvolta dopo una sola iniezione più spesso però alla ripetizione del trattamento curativo. Pirquet e Schick compresero queste manifestazioni morbose col nome di *malattia da siero* e le misero in relazione con uno stato di anafilassi, che nel primo caso sarebbe *naturale*, nel secondo *acquisita.* In questo vi è una perfetta somiglianza con quanto si è visto avvenire negli esperimenti sugli animali.

I sintomi clinici della malattia da siero possono essere diversi, sopratutto in riguardo all'epoca in cui appaiono. Si distinguono tre forme di reazione: *immediata, accelerata, tardiva.*

Nella reazione immediata si hanno fenomeni simili a quelli dello *shock* anafilattico nelle cavie; fenomeni a carico del sistema nervoso, nausea, angoscia, dispnea, collasso, più tardi temperatura febbrile, orticaria, edemi, dolori articolari. Nel punto dell'iniezione una iperemia spesso considerevole, talvolta anche ingrossamento dei gangli linfatici più vicini. Negli asmatici e nei tubercolsi la malattia da siero può essere assai più grave e, secondo alcuni, anche mortale. La reazione accelerata compare dopo 5 o 6 giorni e soltanto nei casi di reiniezione. Si possono avere le due forme nello stesso soggetto. I fenomeni sono eguali a quelli della reazione immediata.

Le reazioni tardive sopravvengono in genere dopo una diecina di giorni e sono molto polimorfe, locali e generali: febbre e disturbi nervosi, eruzioni cutanee diverse, dolori articolari, ecc.

Nel caso di iniezioni ripetute, l'intervallo di tempo tra l'una e l'altra influisce assai.

Quando questo intervallo è di 10 giorni a 6 mesi si hanno in genere reazioni immediate, quando l'intervallo è di più di 6 mesi le reazioni sono abitualmente tardive. Le iniezioni ripetute più volte aumentano la probabilità delle reazioni anafilattiche e la loro intensità, mentre la loro durata si abbrevia.

La quantità del siero iniettato ha gran importanza e, in termini generali, si può dire, che le reazioni son più frequenti e gravi quando si inietta molto siero.

Il pericolo delle reazioni anafilattiche non deve in alcun modo considerarsi come una controindicazione alla sieroterapia. Però si possono usare queste precauzioni:

se si devono fare più iniezioni, farle a intervalli di tempo quanto più possibile brevi;

usare sieri ad alto valore immunizzante, perchè così se ne possono iniettare minori quantità con eguale effetto curativo;

usare sieri non molto freschi o riscaldati, perchè i sieri con l'andar del tempo o per la temperatura di 56° perdono il loro potere anafilattogeno;

se si prevede una grande sensibilità anafilattica, fare la seconda iniezione a piccole dosi ripetute (*a dosi subentranti*).

2. *Anafilassi alimentare.* — È stata ottenuta nelle cavie, nutrendole con carne di cavallo (Rosenaw e Andersen) e poi iniettando loro siero pure di cavallo, o nutrendole con latte (Laroche, Richet) e poi iniettando la stessa qualità di latte. Questi esperimenti (i quali si spiegano, ammettendo il passaggio attraverso la parete intestinale di proteine non digerite e cioè ancora specifiche, il che corrisponde ad una iniezione parenterale delle proteine medesime) servono ad interpretare gli accidenti, spesso gravi, che si manifestano in certi individui (*anafilassi naturale*), i quali ingeriscono cibi, al tutto inoffensivi per la maggior parte degli uomini: molluschi, crostacei, fragole, ecc. Queste manifestazioni morbose, che gli antichi denominavano *idiosincrasie*, somigliano assai alle reazioni anafilattiche generali: febbre, malessere, nausea e vomito, depressione sanguigna, edemi, orticaria. D'altra parte si può considerare come uno stato anafilattico acquisito quello di certi individui, che divengono eccessivamente sensibili per alcuni cibi, dopo che ne hanno fatto un lungo uso: tali sono le osservazioni di Richet, di Doerr e di molti altri per il giallo d'uovo.

Ma i casi più frequenti sono quelli dell'intolleranza dei lattanti al latte di vacca, intolleranza studiata fino dal 1905 da Finkelstein e Schlossmann e poi confermata da moltissimi autori. La reazione morbosa appare in genere quando si riprende l'alimentazione lattea

dopo una interruzione (incubazione sensibilizzante) e consiste in vomito, diarrea, sudori, eruzioni, albuminuria, sintomi nervosi di varie specie e collasso.

Al giorno d'oggi il concetto dell'anafilassi alimentare si va facendo sempre più strada nella patologia per spiegare certi disturbi gravi, che, in alcuni ammalati, compaiono all'improvviso, dopo l'ingestione di qualche cibo particolare, o per spiegare la necessità di mantenere una dieta con esclusione di determinati cibi, per persone soggette ad accessi morbosi di varia natura, come accessi d'asma (Billard), crisi gastro-intestinali, albuminurie intermittenti, ecc.

3. *Malattie anafilattiche.* — Ma anche per altre malattie, nelle quali il quadro clinico si svolge ad accessi, vi è adesso la tendenza ad applicare le teorie anafilattiche. Antigeni, in qualsiasi modo penetrati, o formatisi nell'organismo, conferiscono ad esso uno stato di ipersensibilità, in modo che ogni qual volta una nuova quantità dei medesimi antigeni venga a trovarsi in contatto con il sangue o con i tessuti, essa provoca reazioni generali o locali.

Si ha così dunque uno stato, di morbosità potenziale, in cui di tratto in tratto avviene lo scoppio di attuali fenomeni morbosi, cioè l'accesso.

Il più tipico fra questi stati anafilattici è quello della così detta *febbre da fieno.* Alcuni individui hanno una sensibilità patologica per le proteine contenute nel polline e presentano accessi di tipo catarrale acuto, ogni volta che si trovano a respirare aria, contenente polline, anche in quantità estremamente piccole. *L'eclampsia delle gravide*, secondo alcuni, sarebbe un fenomeno anafilattico, dovuto all'entrata in circolo di liquidi dell'uovo, in cui sono disciolti antigeni, verso i quali la donna si è sensibilizzata, durante lo sviluppo del feto.

I gravi disturbi che si riscontrano negli ammalati di *echinococco*, quando il liquido cistico o per la puntura o per la rottura spontanea venga anche in piccola parte riassorbito, si spiegano in modo analogo, come dipendenti da uno stato allergico, che si è prodotto durante la formazione delle cisti idatide.

Infine dobbiamo dire qualche cosa dell'anafilassi nelle infezioni. Non vi è dubbio che, in ogni infezione, l'ammalato subisce gli effetti di proteine eterogenee che funzionano da antigeni e che si formano nel suo organismo: esotossine o endotossine bacteriche, costituenti cellulari anormali, prodotti dall'alterato ricambio. Questi antigeni possono determinare la formazione di anticorpi sensibilizzanti o di anticorpi immunizzanti, e si ammette così, che, nell'ammalato, vi sia una fluttuazione o un succedersi di stati allergici, di ipersensibilità

o di insensibilità, fino a che uno di questi giunge a predominare in modo decisivo o facendo precipitare la malattia, o cagionando la guarigione.

Le ricerche di P. Courmont sui tifosi hanno mostrato, che in un periodo precoce della malattia il siero degli infermi, provato sulle cavie, ha una azione predisponente o anafilattizzante, mentre più tardi, quando la malattia volge a guarigione, il siero ha decise proprietà vaccinali.

La crisi, sempre secondo P. Courmont corrisponderebbe ad una specie di *shock* anafilattico, a cui succede l'immunità definitiva. come nei cani di Richet che avevano superato le conseguenze della iniezione anafilattizzante.

Nella vaccino-terapia la reazione, che sussegue ad ogni iniezione di proteine bacteriche, è un segno anche esso dello stato di sensibilità, in cui si trova l'infermo.

Nelle malattie croniche gli stati di ipersensibilità, alternantisi con stati di relativa immunità, sono ancor più manifesti, in ispecie nelle forme tubercolari, nel decorso delle quali sono caratteristiche le riacutizzazioni del processo e le pause di relativo benessere.

Quando i bacilli tubercolari, dice il Courmont, hanno determinato lesioni locali abbastanza sviluppate, essi provocano uno stato anafilattico nell'organismo. Se allora, per una causa qualsiasi, entrano in circolo o bacilli, o i loro prodotti tossici, e sostanze tubercolari di qualsiasi natura, scoppia una reazione con elevazione di temperatura, manifestazioni morbose di vario genere, progresso di alterazioni anatomiche (*poussée* evolutive di Bezançon e de Sorbonnes) e diminuzione degli anticorpi immunizzanti, delle opsonine, del complemento, ecc. A questa crisi anafilattica succede, come sempre, una reazione antianafilattica, durante la quale si rialzano i processi immunitari, per diminuire di nuovo, quando si sono costituiti nuovi focolai che dànno origine ad altre crisi anafilattiche. E questo giuoco d'altalena si continua con progresso delle lesioni locali, fino a che l'organismo diviene incapace di reazioni immunitarie e i processi tossico-infettivi trionfano.

Tutto ciò si può ripetere anche per altre infezioni analoghe nodulari, come la lebbra e la morva, e per infezioni ad andamento cronico, nelle quali gli agenti specifici, sopraffatti dalle reazioni immunitarie, restano nascosti in certi tessuti, vivendo quivi di vita latente, ma di tempo in tempo si risvegliano nelle crisi anafilattiche, che clinicamente vengono designate come accessi della malattia. Così avviene nella febbre maltese, nella sifilide, ecc.

Infine diremo che è proprio allo stato anafilattico, in cui si trovano gli ammalati di molte infezioni, che si debbono le reazioni diagnostiche, che saranno brevemente descritte nel paragrafo IV del capitolo seguente.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

RICHET, *L'Anaphylaxie,* Alcan, Paris.

ARTHUS, *C. R. Soc. de Biol.,* LV, p. 817.

OTTO, *Trattato di Kolle e Wassermann.*

DOERR, *Handbuch d. Techn. u. Metod. d. Immunitätsforschung di Kraus e Levaditi.*

P. COURMONT, *De l'Anaphylaxie, Trattato di Patologia generale del Bouchard,* vol. I, Parigi, Masson, 1912.

BEZREDKA, *Anaphylaxie, Antianaphylaxie,* Masson, Parigi 1917.

FRIEDBERGER. – I numerosi lavori di questo autore si trovano nella *Zeitschr. f. Immunit.* dal 1909 in poi.

ROSENAW e ANDERSEN, *Journ. of. infect. diseases,* 1907 e *Journal of. med reseasch.,* vol. XIX, 1908.

FRIEDBERGER e HARTOCK, *Zeitschr. f. Immun. Orig.,* vol. III.

MITA, *Zeitschr. f. Immunitätsforschung-Orig.,* XI, p. 509.

HERTLE e PFEIFFER, *Zeitschr. f. Immun. Orig.,* vol. X, 1911.

ANDREJEFF, *Arb. aus d. kais. Gesundheitsamt,* XXX, p. 449, 1909.

PIRQUET e SCHICK, *Die Serumkrankheit.* Vienna, Deuticke, 1907.

AUER e LEWIS, *Journ. of exper. med.,* XII, p. 151.

BIEDL e KRAUS, *Zeitschr. f. Immun. Orig.,* vol. III, p. 408, *Wien. klin. Woch.,* 1909-1911.

MANWARING, *Zeitschr. f. Immun.,* vol. VIII, 1910.

PICK e YAMANOUCHI, *Zeitschr. f. Immun.,* vol. I.

RANZI, *Zeitschr. f. Immun. Orig.,* vol. II, p. 12.

KARASAWA, *Zeitschr. f. Immun. Orig.,* vol. V, p. 509.

WOLFF-EISNER, *Berl. klin. Woch.,* 1907 e 1911.

DELANZÈ, *C. R. Soc. de Biol.,* LXVI, p. 207, 252, 348, 389.

MORESCHI e TADINI, *Pathologica,* 1911, n. 66.

CHAMPY e GLEY, *C. R. Soc. Biol.,* 29 luglio 1911.

CESABIANCHI e VALLARDI, *Pathologica,* vol. IV, 1912, p. 88.

GUERRINI, *Pathologica,* 1911, n. 70.

NICOLLE, *Ann. Inst. Pasteur,* XXII, p. 143.

KEYSER e WASSERMANN, *Folia serologica,* vol. VII, p. 243 e 493, *Zeitsch. f. Hyg.,* LXVIII, p. 535.

RONDONI, Nel *Trattato* di Lustig, *Malattie infettive,* vol. I, 1913.

CAPITOLO VI.

Reazioni diagnostiche.

Le *reazioni diagnostiche* o *reazioni biologiche* sono semplici processi, che si compiono *in vitro* od *in vivo*, con il fine di rilevare stati morbosi dubbi od ignorati. Il principio su cui si basano queste reazioni è un corollario della teoria dell'immunità.

Nelle malattie, in cui entrano in giuoco antigeni di qualsiasi specie, si debbono formare anticorpi ad essi corrispondenti. Ora, se, in un modo o in un altro, si può in un ammalato, usando un opportuno antigeno come reattivo, mettere in evidenza la presenza dell'anticorpo rispettivo, si può anche diagnosticare la malattia.

In altre parole le reazioni diagnostiche negli ammalati consistono nella ricerca di anticorpi mediante antigeni conosciuti.

Queste ricerche hanno negli ultimi tempi assunto un valore grandissimo, tanto che nessun medico può farne a meno, quando si abbiano ragioni di supporre certe malattie; così per es. per le infezioni tifoidi, per la tubercolosi, per la sifilide, ecc.

Riguardo al giusto valore, che si deve assegnare a questo sussidio diagnostico, ci dobbiamo, più che alla teoria la quale, con il concetto della specificità, vorrebbe assegnare a tali ricerche un'importanza assolutamente decisiva, affidare ai resultati pratici e sovratutto alle statistiche. Tali risultati sono vari per le diverse reazioni e malattie, e si è potuto vedere con meraviglia, che una reazione non più specifica come la reazione di Wassermann, ha valore diagnostico grandissimo, mentre, per es., la sieroreazione nelle infezioni tifoide, che fu basata sovra uno stretto principio di specificità, è assai malsicura.

Diciamo ciò, perchè è necessario mettere in guardia lo studioso, e consigliarlo a diffidare della eccessiva sicurezza con cui certe reazioni biologiche (e di tali sempre nuove se ne propongono) sono accolte nel mondo medico ed accettate, come punti fissi ed indiscutibili di conclusioni diagnostiche.

Divideremo le reazioni diagnostiche, tutt'oggi in uso, nei seguenti gruppi:

1.° *reazioni d'agglutinazione*, che mettiamo per prime poichè esse furono le prime ad essere usate;

2.° *reazioni di precipitazione;*

3.° *deviazioni del complemento;*

4.° *reazioni anafilattiche o allergiche;*
5.° *reazioni dei fermenti protettivi;*
6.° *reazioni fisico-chimiche.*

I. — Reazioni di agglutinazione.

Abbiamo già visto (pag. 298) in che cosa consista l'agglutinazione dei bacteri (fenomeno di Gruber-Durham) e come essa serva a riconoscere uno stipite bacterico, mediante un siero agglutinante ben noto. Ora dobbiamo esaminare un po' più minutamente il fatto opposto, in cui cioè sia noto lo stipite bacterico, che ci serve come mezzo di reazione, e si cerchi se, nel sangue di un ammalato, esista un anticorpo agglutinante per questo bacterio.

Questo mezzo di diagnosi fu per la prima volta usato dal Widal per il tifo e da ciò la denominazione assai usata di *sierodiagnosi di Widal.* Rapidamente fu esteso il metodo della sierodiagnosi ad altre malattie come ora vedremo.

Nella sierodiagnosi va tenuto molto conto della diluizione del siero, a cui avviene il fenomeno, perchè non si deve dimenticare, che certi bacilli sono agglutinati a basse diluizioni ($^1/_{20}$-$^1/_{50}$) anche dal siero di persone normali, e che spesso si hanno le *agglutinazioni di gruppo* o *coagglutinazioni;* cioè il siero dello stesso ammalato agglutina varie specie affini di microrganismi. Si dice che in questo siero, oltre alle *agglutinine principali o fondamentali* corrispondenti al vero agente della malattia, si trovano *agglutinine accessorie o secondarie* per gli altri bacteri del gruppo, le quali sono sempre in concentrazione minore della prima. Per distinguere poi quali siano le agglutinine principali può talvolta bastare la considerazione della specie bacterica che viene agglutinata a più alte diluizioni, ma più sicuro è il *metodo dell'assorbimento* di Castellani, il quale si fonda sul principio, che i bacteri, verso i quali sono state prodotte agglutinine principali e veramente specifiche, assorbono queste e ne liberano il siero, che così rimane inattivo; mentre ciò non avviene se si tenta l'assorbimento con altri bacteri del gruppo, pure agglutinabili dal siero, ma in modo accessorio.

Si noti che in qualche caso la proprietà agglutinante di un siero per varie specie microbiche contemporaneamente può significare un'infezione mista, prodotta da queste diverse specie ed oggi sembra anche provato, che si possa avere nel siero di certi ammalati la produzione di agglutinine strettamente specifiche, per germi che non sono la causa della malattia, ma che rappresentano solo associazioni

secondarie: così avviene nel dermotifo con la reazione di Felix-Weil, come vedremo nel capitolo riguardante le malattie esantematiche.

Dopo queste brevi nozioni generali, passiamo ad esaminare qualcuna delle reazioni di agglutinazione più usate.

1. *Sierodiagnosi nelle malattie da bacilli intestinali.* — Sul valore di questo mezzo diagnostico per le forme morbose, prodotte dal bacillo del tifo e dai paratifi, molto si è discusso e ancora si discute. Ad un periodo di assoluta fiducia successe un periodo di incertezza e di dubbio, ed anche oggi variano le opinioni, e da coloro che affermano potersi diagnosticare una infezione tifoidea con un'agglutinazione anche a titolo assai basso (1 : 40 — 1 : 50), si passa ad altri autori che riconoscono un significato diagnostico solo alle agglutinazioni ad alto titolo, e a quelli infine che vogliono intieramente scartare le sierodiagnosi, per limitare ogni indagine sicura agli esami bacteriologici e sovratutto all'emocoltura.

In realtà, chiunque abbia eseguito ricerche diagnostiche in epidemie tifoidee, ha potuto constatare i seguenti fatti, che infirmano il valore della sieroreazione, e cioè:

il gran numero di casi in cui il reperto sierodiagnostico è negativo;

il numero considerevole di agglutinazioni di gruppo o coagglutinazioni anche a titoli elevati, le quali neppure col metodo dell'assorbimento permettono di stabilire una diagnosi eziologica;

il frequente disaccordo tra i risultati sierodiagnostici e i risultati dell'emocoltura e dell'esame bacteriologico delle feci (Galeotti e Bruno).

Per riguardo al *bacterium coli* è necessario anzitutto avvertire, che il siero umano normale ha un potere agglutinante sugli stipiti di coli ricavati dall'individuo che fornisce il siero (*agglutinazione omologa*) e anche, sebbene in casi minori e a minor titolo su altri stipiti (*agglutinazione eterologa*). Nelle *colibacillosi* si innalza assai questa proprietà agglutinante e, solo quando raggiunge titoli elevati, la reazione ha valore diagnostico.

Si noti che assai spesso il siero di un ammalato di colibacillosi agglutina anche il b. del tifo o i paratifi; cioè sono frequenti anche per rispetto al b. coli le reazioni di gruppo.

2. *Sierodiagnosi nella dissenteria.* — Secondo Romm e Balaschoff, nel siero dissenterico si trovano quasi sempre agglutinine (nel 92 $^0/_0$ dei casi) e queste aumentano ancora nella convalescenza fino alle diluizioni di 1 : 500 — 1 : 1000. L'agglutinazione per il bacillo di Shiga-Kruse avrebbe valore anche a diluizioni assai basse, mentre ciò non vale per gli altri tipi di dissenterici, che possono essere agglutinati anche dal sangue normale.

Spesso si constatano coagglutinazioni per tutto il gruppo dei dissenterici e anche per i bacilli paratifici o del tifo. Si deve quindi concludere, che raramente è possibile fare, con il sangue dell'ammalato, una diagnosi differenziale della forma dissenterica in esame.

3. *Sierodiagnosi nella febbre maltese* (sierodiagnosi di Wright). — In questa malattia la reazione di agglutinazione si deve ritenere come specifica, quando avvenga a diluizioni superiori a 1 : 50. Al di sotto di questo limite il siero di sangue di ammalati di altre infezioni può agglutinare il micrococco melitense (Trambusti). D'altra parte un reperto sierodiagnostico negativo non può far sempre escludere la febbre mediterranea. Anche il latte può contenere agglutinine specifiche (latto-reazione) e Zammit si è giovato di questo fatto per la diagnosi nelle capre.

4. *Sieroreazione nelle infezioni diplococciche*. — È stata tentata da Besançon e Griffon, da Daddi e Pesci, ma senza risultati di grande valore, anche perchè il siero di individui normali o febbricitanti per varie cause può agglutinare i diplococchi (Negre e Raynaud). Spesso nella polmonite le agglutinine compaiono dopo la crisi, ma raramente agiscono a diluizioni superiori a 1 : 100.

Nella meningite cerebrospinale si hanno reperti positivi per il diplococco di Weichselbaum nel 50-60 °/₀ dei casi, e specialmente dopo la seconda settimana di malattia. Però anche per la meningite non si può fondare la diagnosi sui risultati sierodiagnostici.

5. *Sierodiagnosi nella tubercolosi*. — Per eseguire questa prova si incontrano difficoltà nella preparazione delle emulsioni bacteriche. Arloing e Courmont riuscirono ad avere, con un metodo speciale, *colture in brodo omogenee* che servono a questo scopo. Koch ha proposto sospensioni di bacilli seccati e triturati, Di Cristina e Leone hanno usato patine bacteriche, disgregate con la triturazione, il congelamento e il disgelo e lo scuotimento meccanico.

Secondo Arloing e Courmont il reperto positivo, anche alla diluizione di 1 : 5, ha un alto significato diagnostico; ma ricerche di molti altri autori hanno infirmato assai questo concetto, e, secondo alcuni, hanno tolto ogni valore clinico alla sierodiagnosi tubercolare, poichè l'agglutinazione avviene anche con sieri normali e anche in altri bacilli acido-resistenti, che non siano quelli della tubercolosi.

6. *Sierodiagnosi nel colera*. — La produzione di agglutinine nel colera spontaneo è assai bassa, in confronto con quanto avviene negli animali trattati con vibrioni colerici per la via parenterale. Una certa attività agglutinante compare nel siero dei convalescenti, a titolo poco alto (1 : 50-1 : 100) e neppure in tutti i casi. Quindi il valore

diagnostico di questa reazione è praticamente nullo, mentre con il metodo delle colture dalle feci si fa la diagnosi rapidamente e sicuramente.

7. *Agglutinazioni in altre malattie.* — Nelle infezioni da piocianeo Eisemberg trovò agglutinazione positiva per il bacillo florescente tipico. Nel carbonchio ematico si sono avuti resultati incerti, migliori però adoperando, invece che colture normali, il vaccino tipo Pasteur. Si noti che anche il siero umano normale ha potere agglutinante a titolo elevato (Lambotte e Marchal).

La sierodiagnosi è stata proposta anche per le tripanosomiasi, e in questo caso l'agglutinazione si chiama anche *agglomerazione*. Il siero degli animali ammalati o convalescenti di tripanosi presenta frequentemente reazioni positive, ma poco o nulla specifiche per i vari parassiti: in genere si hanno reazioni gruppo.

L'agglutinazione della spirocheta pallida è stata recentemente eseguita da Kolmer, Broadwell e Metsunami e da Zinsser e Hopkins. I primi di questi autori constatarono che essa è specifica soltanto se a titoli intorno a 1 : 20. Videro anche che manca nella sifilide primaria, nella secondaria si trova nel 58 °/₀ dei casi, nella terziaria nell'84 °/₀. In genere, ma non sempre, questa reazione coincide con la reazione di Wassermann.

II. — Reazioni di precipitazione.

Le reazioni diagnostiche di precipitazione si fondano sul principio, che in molte malattie entrano in giuoco proteine eterogenee o provenienti direttamente dalle cellule bacteriche, o formatesi in altri modi nei complicàti processi biochimici delle infezioni. Queste proteine eterogenee funzionano da antigeni e provocano la formazione di anticorpi precipitanti. Saggiando il siero dell'ammalato con un adatto antigene, si può dimostrare in esso la presenza di un anticorpo e quindi formulare la diagnosi.

In pratica però le reazioni di precipitazione hanno meno importanza delle reazioni di agglutinazioni e delle altre che esporremo nei prossimi paragrafi.

Senza diffonderci sulla tecnica delle sieroprecipitazioni, per la quale rimandiamo il lettore ai trattati speciali, diremo che queste reazioni si fanno con antigeni diversi, proteine bacteriche, filtrati di colture, estratti di organi, ecc., in genere usati ad alte diluizioni. A questi antigeni si agginge il siero a titolo ben determinato e pure ad alta diluizione.

La reazione si produce o mescolando i liquidi e allora si ha un intorbidamento o una flocculazione uniforme, ovvero lasciando i due liquidi in contatto, in due strati distinti, e allora si vede una nubecola nella regione di contatto (*reazione zonale*), o osservando al microscopio una goccia dei due liquidi mescolati per constatare la formazione di fiocchi di proteina precipitata. Per la reazione è necessaria in genere una temperatura adattata (37°), la presenza di sali e un tempo che varia da 4 a 24 ore.

1. *Sieroprecipitazione nella tubercolosi.* — Bonome è stato il primo ad usare questa reazione biologica, adoperando come sostanza precipitabile estratti di coltura di bacilli tubercolari o anche estratti di organi gravemente infetti. Constatò che il siero di uomini e di bovini, ammalati di tubercolosi, ha potere precipitante, mentre non lo hanno i sieri normali. Altri metodi di precipitazione sono stati descritti da Finzi, usando come sostanze precipitabili o le colture in brodo di bacilli tubercolari, filtrate per carta, o il siero di cavallo altamente immunizzato.

Secondo Vincent e Combre il liquido cefalo-rachidiano di malati di meningite tubercolare formerebbe precipitati a contatto con la tubercolina. Diremo infine che da noi la scuola di Maragliano dà grande importanza alla sieroprecipitazione per la diagnosi della tubercolosi.

2. *Sieroprecipitazione nella morva.* — È stata proposta da Wladimiroff e studiata da molti autori, usando come antigeni la malleina ordinaria, o estratti di bacilli convenientemente preparati, o colture in agar sciolte in antiformina e poi neutralizzate con acido solforico (Koneff). Con questo metodo sembra si possa riconoscere la morva nei cavalli.

3. *Sieroprecipitazione nel carbonchio ematico.* — È una diagnosi *post mortem*, che si fa con estratti bolliti di organi di animali supposti carbonchiosi, trattando questi estratti con il siero precipitante di un animale immunizzato lungamente con ceppi avirulenti di carbonchio. Se l'animale era veramente morto di carbonchio, si forma, nel contatto dell'estratto col siero, un anello di precipitazione. A. Ascoli, a cui si deve questa reazione, l'indica col nome di *termoprecipitazione*.

4. *Sieroprecipitazione nella meningite cerebrospinale.* — Vincent e Bellot hanno eseguito questa reazione, usando il liquido cerebrospinale (centrifugato) di ammalati sospetti e siero antimeningococcico; Frisoni e Ghedini hanno eseguito la reazione a freddo, col metodo zonale e usando liquido cerebrospinale riscaldato. Gasperini ha pure usato questo metodo di diagnosi ed assicura che è assolutamente specifico ed utile specialmente nei casi, in cui gli esami bacteriologici

riescono negativi e il liquido cefalo rachidiano è ancor limpido e contiene solo scarsi elementi corpuscolari. Per la reazione si può adoperare anche il siero di ammalati di meningite cerebrospinale, che si trovino in un periodo piuttosto inoltrato della malattia.

5. *Altre reazioni di precipitazione* sono state proposte per il tifo, per la peste (Piras, Berlin) per la gonorrea (termoprecipitazione di Schürmann), ma hanno assai scarso valore. Più importante è la siero-precipitazione nella sifilide, di cui tratteremo nel capitolo riguardante questa malattia.

III. — Deviazione del complemento.

La reazione della *deviazione o fissazione del complemento* si basa su ricerche di Bordet e Gengou, illustrate poi meglio dal Moreschi, che ne vide per il primo la portata pratica. Oggi questa reazione ha un valore indiscutibile ed è usata largamente e con la maggiore fiducia.

Il principio fondamentale della reazione è questo. Quando in un liquido si trova un antigene, insieme al suo corrispondente anticorpo, essi reagiscono insieme e il prodotto della reazione sopprime la funzione complementare di un siero fresco. Si usa dire, che questo prodotto *assorbe, fissa* o *devia* il complemento. Cosicchè se, più tardi, al sistema suddetto si aggiunge un siero emolitico inattivato e corrispondenti corpuscoli rossi (*sistema indicatore*), questa seconda coppia non trova più complemento e l'emolisi non avviene.

La reazione serve adunque per riconoscere se vi è corrispondenza tra un antigeno ed un anticorpo e perciò per riconoscere un antigeno ignoto mediante un anticorpo noto, o un anticorpo ignoto mediante un antigeno noto.

Questi diversi casi possono essere rappresentati dagli schemi seguenti in cui è:

A l'antigeno;

a l'anticorpo

il punto interrogativo aggiunto all'uno o all'altro di questi indica quale è l'ignoto;

le lineette verticali indicano la corrispondenza tra i due;

C il complemento, la direzione della freccia indica verso quale sistema è attratto il complemento;

S il siero emolitico inattivato;

R i corpuscoli rossi sui quali agisce questo siero;

S ed *R* formano il sistema indicatore (poichè vi è corrispondenza tra siero e corpuscoli si usano le due lineette verticali).

Corrispondenza fra antigeno e anticorpo.

A || *a* ← *C* *S* || *R*

Mancanza di emolisi nel sistema indicatore.
Reazione positiva.

Non corrispondenza fra antigeno e anticorpo.

A *a* *C* → *S* || *R*

Emolisi.
Reazione negativa.

Ricerca di un antigeno ignoto.

A ? || *a* ← *C* *S* || *R*

Mancanza di emolisi.
L'antigeno corrisponde all'anticorpo noto, cioè è quello che si supponeva.

A ? *a* *C* → *S* || *R*

Emolisi.
L'antigeno non è quello che si supponeva.

Ricerca di un anticorpo ignoto.

A || *a ?* ← *C* *S* || *R*

Mancanza di emolisi.
L'anticorpo corrisponde all'antigeno noto, cioè è quello che si supponeva.

A *a ?* *C* → *S* || *R*

Emolisi.
L'anticorpo non è quello che si supponeva.

In pratica la reazione di deviazione del complemento si fa così: si mescolano in un tubo da saggio una quantità determinata di antigeno e di anticorpo (siero di un animale preparato o siero di un ammalato); poi, dopo un'ora o un'ora e mezza a 37°, vi si aggiunge complemento, cioè siero fresco di cavia e infine il sistema indicatore, che di solito è costituito da siero di un coniglio, preparato con corpuscoli rossi di montone, e *inattivato* col riscaldamento a 56°, e corpuscoli rossi di montone lavati. Si mette il tubo nel termostato a 37° e, dopo un'ora, si vede se è avvenuta o no l'emolisi.

Questo metodo, così schematicamente descritto, in realtà è assai più complicato, perchè bisogna ripetere le prove con varie diluizioni dei diversi reagenti, avendo grande importanza i rapporti quantitativi tra essi; di più è necessario fare tutta una serie di controlli a fine di eliminare la possibilità di azioni emolitiche dell'uno o dell'altro reagente. Per tutto questo rimandiamo il lettore ai trattati di tecnica.

La reazione della deviazione del complemento è assai sensibile e avviene con quantità minima di reagenti. Per questa ragione essa è preferita ad altre reazioni biologiche. È in genere una reazione prettamente *specifica*, però in certi casi si possono anche qui avere *reazioni di gruppo*.

Nel caso però della reazione di Wassermann, di cui parleremo nel capitolo che si occupa della sifilide, non si può più parlare di specificità. Le ipotesi chimiche e fisico-chimiche, che tendono a rappresentare il meccanismo intimo di questa reazione sono parecchie e diverse ed oggi ancor più incerte ed oscure, se si pensa alla complessa natura del cosidetto complemento.

Per questo lasceremo da parte tutte le ipotesi e passeremo ad esporre alcuni casi, in cui la deviazione del complemento ha una reale efficacia pratica.

1. *Ricerca diagnostica di antigeni.* — Applicazioni importanti sono state fatte in medicina legale. Se si deve fare la diagnosi di una macchia di sangue, di sperma, di altro prodotto umano, contenente albumina, non abbiamo che provare, se un estratto di tal macchia sia in grado di fissare il complemento, quando venga mescolato con un antisiero umano, con un siero cioè di un coniglio immunizzato col siero umano: se la deviazione del complemento ha luogo, è segno che quell'estratto contiene l'antigene corrispondente all'antisiero usato, cioè l'albumina umana.

La deviazione del complemento è specifica in senso zoologico: cioè avviene quando l'antigene contenga proprio l'albumina della specie stessa, contro cui è stato preparato l'antisiero. Bruck sarebbe per suo mezzo riescito perfino a differenziare il sangue delle varie razze umane; certo poi si può distinguere, avendo le debite precauzioni, il sangue umano da quello dei mammiferi inferiori, anche talora delle scimmie; e, nelle mani di sperimentatori molto pratici, tal metodo (detto di Neisser e Sachs), può rendere utili servigi, senza sostituire il metodo più vecchio delle precipitine.

Non esiste una specificità di organi: un estratto fatto con una macchia di sperma o con un tessuto qualsiasi umano fissa il complemento in presenza di antisieri, ottenuti col siero ematico umano, altrettanto bene che con antisieri ottenuti con sperma o estratti di organi umani. Quindi come Neisser e Sachs stessi (gli inventori principali dell'applicazione medico-forense) rilevano, colla deviazione del complemento non si fa propriamente la diagnosi della qualità del sangue, ma della provenienza dell'albumina.

L'antigeno da diagnosticare può essere anche rappresentato da uno stipite bacterico, ottenuto in coltura pura, ma non ben caratterizzato dalle sue proprietà morfologiche e culturali.

Allora dalla coltura si fanno emulsioni (Bordet e Gengou), o estratti speciali per autolisi e scuotimento (Wassermann e Bruck), o per mezzo di mezzi dissolventi come l'*antiformina* (Altmann), e si met-

tono poi a contatto tali antigeni bacterici con un siero immune noto, ottenuto con una specie bacterica nota. Se si ha la deviazione del complemento, è segno che i bacteri, che si sono usati come antigeni, sono veramente della specie che ha servito a produrre il siero. Colla deviazione del complemento si distinguono bene le varie specie di cocchi; il metodo è stato usato da Altmann, Leuchs, Balnerr per la differenziazione dei microrganismi del gruppo del tifo; da De Besche e Kohn per quella dei vibrioni colerici e colera-simili. In generale si ha una discreta concordanza fra i metodi dell'agglutinazione, della bacteriolisi, della precipitazione e quello della fissazione del complemento.

Oltre che ricercare i bacteri, quali i veri antigeni in giuoco nelle infezioni microbiche, si è tentato anche di constatare la presenza di altre sostanze microbiche o di proteine eterogenee, originatesi per la infezione, nel sangue di ammalati o in prodotti patologici, quali i trasudati, gli essudati, il pus, ecc. Al solito questi antigeni vengono cimentati con sieri immuni ad alto potere e ben noti. Ma, adoperato in questo senso, il metodo della deviazione del complemento solo di rado dà resultati positivi.

2. *Ricerca diagnostica di anticorpi.* — Nel sangue degli ammalati di morbi infettivi diversi si debbono trovare insieme ad anticorpi precipitanti ed agglutinanti, anche anticorpi di deviazione. Il riconoscimento di questi anticorpi è dunque un prezioso sussidio diagnostico: esso si fa con colture bacteriche note. Così è stato fatto per il *tifo* (Widal, Le Sourd, Thirschfeld) e poi per la *tubercolosi* (Gengou, Wassermann e Bruck, Wedensky). In questo caso è da notare che la formazione di anticorpi di deviazione può essere provocata dal trattamento tubercolinico. In ogni modo, secondo un recente lavoro di Corper, il valore della reazione non è assoluto, perchè non si hanno dati positivi che nel 30 $^{0}/_{0}$ dei casi clinicamente accertati.

Oltre a ciò la deviazione del complemento è stata usata per la diagnosi di *forme gonococciche* (Bruck, Pearce) e per la diagnosi della *meningite cerebrospinale*, usando, come antigeni, estratti di meningococchi (Schürmann) e cercando gli anticorpi nel liquido rachideo.

Nel *colera* furono trovati anticorpi devianti, ma con molta incostanza (Tuschnesky).

Nel tifo esantematico furono trovati anticorpi devianti per il proteo X_{19} (Reichenstein).

Per le malattie protozoarie, e specialmente per la *malaria* e per le *tripanosomiasi*, fu pure usata la deviazione del complemento, impiegando come antigeni o estratti di organi o estratti di parassiti. Anche

nelle *elmintiasi* questo metodo diagnostico dà buoni frutti, specialmente per la diagnosi delle cisti da echinococco (Weinberg e Ghedini, Di Gaetano); in questo caso si adopera come antigeno o il liquido cistico, o estratti delle pareti cistiche.

Per le altre elmintiasi si adoperano estratti dei diversi vermi, di cui si sospetta l'esistenza. Su questi antigeni si prova il siero di sangue degli ammalati.

Infine si può dire, che non vi è malattia, anche ad eziologia oscura od incerta, nella quale non si sia tentato di applicare, con maggiore o minor frutto, il metodo della fissazione del complemento, usando antigeni diversamente preparati. Così si è fatto nel vaiuolo (Hallenberger), nella rabbia, nella leucemia e sovratutto nel cancro (Lüdke, De Marchis ed altri).

IV. — Reazioni anafilattiche.

Abbiamo già accennato (pag. 321), che in molte malattie vi è una continua produzione di anticorpi anafilattizzanti verso l'antigeno, che domina il quadro patogenetico della malattia, e così l'infermo si trova in pieno stato di esagerata sensibilità verso il detto antigeno. Perciò l'introduzione di questo antigeno provoca la comparsa di una reazione generale o localizzata, la quale è dunque l'indice di uno specifico stato anafilattico o in altre parole di una data malattia. Questa è la spiegazione generica più semplice e plausibile delle reazioni diagnostiche, che ora esporremo, la quale sarebbe anche confermata dalla possibilità, riscontrata da vari autori (Bauer ed Engel, Yamanuchi) di conferire una ipersensibilità agli animali con il siero di altri animali ammalati o convenientemente trattati, in modo che poi si possano provocare in questi animali, *passivamente anafilattici*, le reazioni diagnostiche, in modo somigliante a quello che è caratteristico per le malattie spontanee.

Nondineno è da avvertire, che non tutti accettano la teoria anafilattica delle reazioni biologiche di cui ora trattiamo (Doerr); altri formulano teorie complicate e assolutamente ipotetiche, impiegando i soliti schemi di Ehrlich (Wassermann e Bruck, Wolff-Eisner): in conclusione però tutti ammettono uno stretto rapporto fra l'immunità in senso lato e queste reazioni.

1. *Reazioni nella tubercolosi.* — In questo gruppo va anzitutto ricordata la reazione della tubercolina col *metodo classico dell'iniezione sottocutanea* (Koch, Löwenstein). Essa viene impiegata sopratutto per la diagnosi della tubercolosi nei bovini, ma è stata usata

anche nell'uomo, sebbene il metodo possa essere pericoloso in certe gravi condizioni dell'ammalato. Si iniettano 0,1-1 milligrammo di *vecchia tubercolina* e si tien conto sovratutto della reazione generale, ossia della febbre.

Metodo dell'agopuntura di Escherich. — Si inietta una piccolissima quantità di tubercolina negli strati sottoepidermoidali e si tien conto della reazione locale.

Metodo della cutireazione o di Pirquet. — Si scarifica la pelle in un punto dell'avambraccio, senza produrre emorragia, e quivi si depone una goccia di tubercolina. La reazione è positiva quando in 24-48 ore si è formata una papula rossa di 1-3 cm. di diametro.

Metodo dell'oftalmoreazione (Calmette e Wolff-Eisner). — Si versano poche goccie di una soluzione all'1 °/₀ di tubercolina nel sacco congiuntivale dell'infermo. La reazione è positiva quando in 16-24 ore vi è un arrossamento delle palpebre o della caruncola lacrimale.

Tutti questi metodi sono in uso e rendono veramente buoni servizi diagnostici, ma ora si propende per la cutireazione specialmente sui bambini.

2. *Reazione della malleina.* — È assai in uso per la diagnosi della morva nei cavalli. L'*iniezione sottocutanea* provoca, nei casi positivi, una forte reazione generale (febbre, abbattimento, polipnea, tremori) e locale (edema voluminoso, iperemia, dolore). Si usa anche con buon successo l'*oftalmoreazione*.

3. *Cutireazione o intradermoreazione nella sifilide.* — Come reattivi sono stati adoperati estratti di fegato di sifilitico, di condilomi, e di altre lesioni sifilitiche: a questi estratti si è dato il nome di *sifiline*. Oggi è più usata la *luetina* del Noguchi, preparata dalle colture di spirocheta pallida. La reazione si ottiene, inoculando intracutaneamente cmc. 0,05 di luetina: nel punto di innesto si produce, nei casi positivi, indurimento, eritema esteso e talvolta pustole sterili. Questo mezzo diagnostico può accompagnare utilmente e, secondo alcuni, anche sostituire la reazione di Wassermann.

4. *Altre cutireazioni* sono state proposte per il *tifo*, usando come antigeni colture o estratti di colture di b. del tifo (*tifoidine*) (Gay e Claypole, Force e Stevens, Meyer e Christiansen), per la scarlattina (Dick), per la diagnosi dei portatori di meningococchi, mediante estratti di colture di questi microrganismi (*meningococcine*) (Gay e Minaker), per la polmonite (Weil).

5. *Altre reazioni anafilattiche* a scopo diagnostico sono state fatte, iniettando antigeni diversi in soggetti, in cui si conosceva o si supponeva l'esistenza dei medesimi antigeni in causa della malattia. Così

Yamanuchi ha visto, che un estratto di tumore canceroso del topolino è assai tossico per i topi cancerosi ma non per i topi sani; Dungern e anche Ranzi hanno constatato la sensibilità di cancerosi per estratti di cancri, estratti inattivi su persone sane. Arloing e Courmont affermano, che il siero di un asino, immunizzato con estratti di tumori produce fenomeni anafilattici negli individui affetti da neoplasie maligne.

Anche per l'echinococco, secondo vari autori, la reazione anafilattica, ottenuta con i liquidi cistici, può avere significato diagnostico.

6. *Un altro modo di eseguire reazioni diagnostiche anafilattiche* si basa sul concetto di specificità di questi fenomeni. Se si suppone che in un individuo, in causa di una determinata malattia, sussista un certo antigeno, si prepara una cavia con questo antigeno, e poi, dopo un intervallo conveniente, le si inietta il siero di sangue dell'infermo.

Se nella cavia scoppia la crisi anafilattica, vuol dire che nel siero dell'infermo sussiste l'antigeno supposto e che perciò si tratta della malattia preveduta. Così si è tentato di diagnosticare il cancro, iniettando il sangue dell'infermo sospetto in cavie sensibilizzate con estratti di tessuto canceroso.

Moltissimi tentativi sono stati fatti in questo senso, su varie malattie, ma senza grande successo.

Anche la medicina legale ha applicato questo metodo per il riconoscimento di sangue, sperma, ecc. (Bezredka, Uhlenhuth, Thomson e molti altri) però i resultati sono stati assai meno soddisfacenti di quelli che si basano sulle reazioni precedentemente descritte.

In tutte queste applicazioni bisogna essere estremamente prudenti e, come dice il Caporali, le indicazioni fornite non debbon esser prese come assolute, ma soltanto come indicazioni di orientazione.

V. — Reazioni dei fermenti protettivi (Reazione di Abderhalden).

Il principio su cui si basano queste reazioni biologiche è il seguente.

Quando viene introdotta o si produce nell'organismo una proteina eterogenea, l'organismo tende ad annullare questa proteina inutile, o dannosa per i suoi tessuti, elaborando dei fermenti proteolitici specifici, che distruggono le proteine mediante scissioni idrolitiche. Per questo tali fermenti si chiamano *protettivi*.

Si tratta dunque di mettere in evidenza, negli individui in esame, l'esistenza di questi fermenti, il che si fa cimentando il loro siero con le proteine, per le quali si suppone si siano formati i fermenti e vedendo se queste si scindono. Secondo Abderhalden ciò si può eseguire in due modi: il primo è quello della dialisi; si introduce cioè la proteina in esame ed il siero in un tubo di pergamena per dialisi e si cerca poi se nell'acqua esterna al tubo si trovino peptoni o aminoacidi formatisi per l'azione degli eventuali fermenti del siero ed usciti dal tubo, perchè facilmente diffusibili. L'esistenza di peptoni o aminoacidi si dimostra con un reattivo sensibilissimo, la *ninidrina*.

L'altro metodo è un metodo polarimetrico, che consiste nell'osservare, se ci siano variazioni rotatorie in una miscela del siero in esame e della proteina, per la quale si suppone si siano prodotti fermenti. Se in realtà questi esistono nel siero, e producono scissioni idrolitiche, il potere rotativo della miscela deve variare.

Questa ipotesi di Abderhalden, sebbene abbia dapprima incontrato un grande favore tra i patologi e i medici, non può essere accettata con definitiva sicurezza. Molti dubbi sono stati formulati anche sulla realtà dei fenomeni sovra descritti e sulla loro interpretazione; in ogni modo l'esistenza di questi fermenti protettivi è ancora molto discussa.

La reazione di Abderhalden è stata fatta sovratutto per la *diagnosi della gravidanza*. Le proteine eterogenee in questo caso sarebbero quelle che costituiscono il prodotto del concepimento.

Il siero della donna, supposta gravida, si prova su pezzetti di placenta. Se avviene la proteolisi si afferma sussistere la gravidanza, se la proteolisi non avviene si nega. Nella bibliografia si trovano numerosissimi lavori su questo argomento, corredati di ampie statistiche, ma con conclusioni ora favorevoli ora contrarie, cosicchè al giorno d'oggi non si può dire quale sia il reale valore diagnostico della reazione di Abderhalden.

Ciò non ostante anche in altri casi è stata tentata questa reazione. Così nei *tumori*, facendo agire su pezzetti di tessuto neoplastico il siero del soggetto in esame e cercando se si produce proteolisi. Anche su questo argomento si trovano molti lavori. Citeremo i più recenti. Benech nei cancerosi trovò una reazione positiva in ragione dell'80 %. Allmann constatò, che pezzetti di miomi e di carcinomi erano attaccati egualmente da sieri di ammalati e da sieri normali.

Nelle malattie *protozoarie e da metazoi* Gozoni, sperimentando con organi infetti e con siero di uomini o animali ammalati, ottenne resultati non specifici per le tripanosomiasi e per le sarco-sporidiosi, resultati caratteristici nelle trichinosi e negativi nelle distomiasi.

Nelle malattie mentali pure fu tentata la reazione di Abderhalden. Così Krasnouchkine afferma, che il siero dei dementi contiene fermenti difensivi contro le ghiandole genitali e contro la ghiandola tiroide, quello dei paralitici progressivi e di epilettici, durante la crisi contro il tessuto cerebrale.

Nella tetania per insufficienza paratiroidea Urechia e Popeia affermano, che vi è reazione positiva intensa col pancreas e debole con i corpi surrenali, negativa invece con altri organi.

Per concludere sulla reazione di Abderhalden diremo che, non ostante le affermazioni in senso positivo che seguitano di tanto in tanto ad apparire nella bibliografia, non ostante le statistiche a resultati favorevoli, la fiducia in questo mezzo di diagnosi va sempre più scomparendo.

VI. — Altre reazioni biologiche rivelate con metodi fisico-chimici.

Anche con queste reazioni si tratta di vedere, se vi è corrispondenza tra un antigeno noto e l'anticorpo specifico, che si suppone esistere nel siero di sangue dell'individuo in esame.

Come mezzo indicatore dell'avvenuta reazione tra antigeno ed anticorpo si usa ora uno, ora un altro metodo fisico-chimico.

Una di queste reazioni è quella dell'*accelerazione della diffusione,* la quale, secondo il Weichardt, che l'ha proposta, si baserebbe sul principio, che la velocità di diffusione di un acido è accelerata in un sistema, in cui avvenga una reazione specifica tra antigeno ed anticorpo corrispòndente. La velocità della diffusione dell'acido si può mettere in evidenza per mezzo di un indicatore.

Il Weichardt stesso ha poi proposto un'altra reazione, da lui detta *epifaninica*, la quale consisterebbe nelle modificazioni del punto di neutralizzazione di un acido con una base, prodotte dall'avvenuta reazione tra antigeno ed anticorpo. La ragione di ciò sarebbe la seguente: il prodotto della reazione tra antigeno ed anticorpo ha una attività di assorbimento per gli elettroliti (H-ioni, OH-ioni) diversa da quella che hanno i due colloidi (antigeno ed anticorpo) separati: perciò diverse sono le concentrazioni rispettive di acido e di base necessari per la neutralizzazione, in un caso e nell'altro.

Questa reazione è stata applicata a varie ricerche diagnostiche, e specialmente alla diagnosi della sifilide con resultato ora favorevole (Seiffert, Mayer), ora sfavorevole (Kamman).

Un'altra reazione è la reazione *meiostagminica* di M. Ascoli. Essa

si fonda sul concetto, che, nella reazione colloidale tra antigeno ed anticorpo, vi sia una modificazione della tensione superficiale del miscuglio e precisamente una diminuzione di essa. L'Ascoli a tale scopo ha usato lo stalagmometro di Traube, che misura la tensione superficiale, tenendo conto del numero di goccie in cui un dato volume di liquido fluisce da un'acconcia pipetta. Quando vi ha corrispondenza tra un antigeno e un anticorpo, e perciò diminuisce la tensione superficiale della miscela, le singole goccie sono più piccole e aumenta quindi il numero di esse per l'unità di volume del liquido.

M. Ascoli, Izar e Fagiuoli, e numerosi loro collaboratori, hanno ottenuto risultati favorevoli da questo mezzo diagnostico in molte infezioni, usando come antigeni estratti di bacilli e come anticorpi i sieri di individui, sospetti dell'infezione, o i sieri di animali acconciamente immunizzati.

Anche per la diagnosi dell'echinococco, dell'anchilostomiasi si sono avuti buoni resultati, ma sovratutto per la diagnosi dei tumori maligni (Ascoli, Izar, Micheli e Cattoretti, Kelling, Hara).

In questo ultimo caso si usano estratti di tumori, fatti con alcool ed etere o con alcol metilico. Secondo Micheli la reazione positiva si avrebbe nell'80 % dei casi di tumori maligni.

La reazione non sarebbe però al tutto specifica, perchè avrebbe luogo anche col siero di altri ammalati e cioè di diabetici, di polmonitici, di cirrotici, ecc.

Di altre reazioni fisico-chimiche, che pure si compiono nel siero di individui sospetti di qualche malattia, come per esempio della *reazione dell'oro colloidale,* non crediamo opportuno di tenere parola, perchè non si tratta più di reazioni biologiche, basate sopra fenomeni immunitari.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

Sulle *reazioni di agglutinazione,* vedi:

Castellani, *Zeitschr. f. Hyg.*, vol. LV, 1906.

Galeotti e Bruno, *Lo Sperimentale,* 1918.

Ninni, *Gli anticorpi per l'identificazione di vari stipiti di bacterium coli,* Napoli, Guerrera, 1918.

Rosam e Balaschoff, *Centr. f. Bakt. Orig.*, LXVI, 1912, f. 5-6.

Wright, *Brit. med. Journ.*, 1897-1898. *Lancet,* 1897, 1890, 1901.

Trambusti, *La febbre mediterranea,* Palermo, Reber, 1907.

Bezançon e Griffon, *Presse médicale,* 1897.

Daddi e Pesci, *Riv. clin. med.*, 1901.

Di Cristina e Leone, *Biochimica e terapia sperimentale,* 1911, f. VI.

Arloing e Courmont, *Revue de la tubercol.*, 1904.

KOLMER BROADWELL e METSUNAMI, *Journ. of exper. med.*, XXIV, p. 333, 1916.
ZINSSER e HOPKINS, *Journ. exper. med.*, XXI, 1915, n. 6.
TAYLOR, *Journ. of trop. Med. and Hyg.*, 1918, vol. XXI, p. 37.

Sulle *sieroprecipitazioni*, vedi:

BONOME, *Centr. f. Bakt. Orig.*, vol. XLIII, 1907.
FINZI, *La diagnosi della tubercolosi*, Parma, Orsatti, 1910.
WLADIMIROFF, *Recueil de méd. vét.*, 1897.
KONEFF, *Centr. f. Bakt.*, 1910.
ASCOLI A., *Ann. Igiene sper.*, XVI, 1906. — *Deutsche med. Wochensch.*, 1911, p. 353.
VINCENT e BELLOT, *Acad. de méd. de Paris*, 16 marzo 1909.
GASPERINI, *Riforma medica*, 1916, n. 40 e 49.
PIRAS, *Igiene Moderna*, dicembre 1916.
SCHÜRMANN, *Deutsche med. Wochenschr.*, 1917, p. 367.

Sulla *deviazione del complemento* si veda il riassunto completo fatto nel trattato di KOLLE e WASSERMANN, 1.ª ediz., da SACHS e ALTMANN e inoltre si veda:

WASSERMANN, NEISSER e BRUCK, *Deutsche med. Woch.*, n. 19, 1906.
WASSERMANN e PLAUT, *Deutsche med. Woch.*, n. 44, 1906.
SACHS e ALTMANN, *Berl. Klin. Woch.*, n. 10, 14, 1908.
SACHS e RONDONI, *Berl. Klin. Woch.*, 1908, n. 44. — *Zeitschr. f. Immunitätsforsch.*, vol. I, n. 1.
HÖHNE, *Berl. Klin. Woch.*, n. 32, 38, 1908.
Lavori importanti del LEVADITI e dei suoi allievi si trovano nei *C. R. de la soc. de Biol.*, del 1907-909.
RICHENSTEIN, *Deutsche med. Wochenschr.*, 1917, p. 554.
HALLEMBEYER, *Deutsche med. Wochenschr.*, 1917, p. 1096.
PEARCE, *Journ. of exper. med.*, XXI, p. 289.
WEDENSKY, *Centr. f. Bakt.*, LXXI, 1910, p. 571. — *Russki Wratch*, XII, p. 1540, 1913.
ROSEMBERG, *Gazz. Med. di Mosca*, XX, 1913, p. 1864.

Sulle *reazioni allergiche* vedi:

PIRQUET e SCHICK, *Die Serumkrankheit.* *Wien*, *Deuticke*, 1907.
BAUER, *Zeitschr. f. Hyg.*, vol. LXVI, 1911, f. 1.
YAMANUCHI, *Wiener klin. Vochenschr.*, 1908, n. 47.
DOERR, *Handb. d. Techn. u. Meth. d. Immun. di Kraus e Levaditi*, Capitolo *Anafilassi.*
WOLFF-EISNER, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1907, 1911.
GAY e CLAYPOLE, *Bacter. abstracts*, vol. I, pag. 283, 1917.
FORCE e STEVENS, *Arch. inter. Med.*, Chicago 1917, vol. XIX, p. 440.
MEYER e CHRISTANSEN, *Journ. infect. dis.*, Chicago 1917, XX, pag. 357, 391, 424.
WEIL, *Journ. exper. med.*, XXIII, 1916, p. 11.

Sulla reazione di ABDERHALDEN vedi la monografia di questo autore: *Die Abwehrfermente.* Per la diagnosi della gravidanza si consultino i periodici di ostetricia e di ginecologia nei quali tutti si trovano numerosi lavori.

Tra le pubblicazioni più recenti ricordiamo

KRYM, *Russki Wratch.*, 1913, XII, p. 1502.
MICHAELIS e LAGERMACK, *Deutsche med. Wochenschr.*, 1914, p. 316.
ALLMANN, *Deutsche med. Wochenschr.*, 1914, p. 271.
NAUMANN, *Deutsche med. Wochenschr.*, 1919, p. 2084.
URECHIA e POPEIA, *Arch. ital. de biol.*, LXXV, p. 591.
BENECH, *Province médicale*, XV, p. 160.
GOZONY, *Centr. f. Bakt.*, LXXII, d. 345, 194.
KRASNOUCHKINE, *Gazz. med. di Mosca*, XXI, p. 129.
SANGIORGI e TROSSARELLO, *Pathologica*, 1.° luglio 1915.

Sulle *reazioni diagnostiche fisico-chimiche* vedi:

WEICHARDT, *Zeitschr. f. Imm.*, vol. VI, p. 614, 1910. — *Münch. med. Woch.*, 1911, n. 31. — *Centr. f. Bakt. Ref.*, vol. 47 e vol. 50.
ASCOLI M., *Münch. med. Woch.*, 1910, n. 1.
ASCOLI e IZAR, *Münch., med. Woch.*, 1910, n. 41.
FAGIUOLI, *Bioch. e Terapia sper.*, 1911.
MICHELI, *Bioch. e Terapia sper.*, 1912.
HARA, *Deutsche med. Woch.*, 18 giugno 1914.

C. — Le principali specie di microrganismi vegetali patogeni e le malattie da essi prodotte.

CAPITOLO I.

I cocchi patogeni.

I. — GLI STAFILOCOCCHI.

1. *Stafilococchi piogeni.* — Sono microrganismi vegetali di forma sferica, che si riuniscono a grappolo e producono infezioni di tipo suppurativo. Perciò si chiamano piogeni (*generatori di pus*).

Tre sono i più noti stafilococchi piogeni per l'uomo; lo *stafilococco piogene aureo* (Rosenbach) o *vibrione piogene* (Pasteur), l'*albo* e il *citreo*. Fra queste varietà bacteriche non vi è differenza alcuna, se ne togli la diversità di colore dei *pigmenti* da loro prodotti, e la diversa frequenza, con cui esse si presentano negli animali e nell'uomo nei differenti processi patologici. Lo *stafilococco aureo* è il più diffuso, il *citreo* si trova più raramente: spesso queste due varietà sono associate nel medesimo focolaio.

Gli stafilococchi sono molto diffusi nell'aria, nell'acqua, nel latte. Si trovano anche abitualmente nel corpo umano: sulla pelle, nella cavità orale, nella vagina.

Gli *stafilococchi* (fig. 26) sono molto *resistenti* agli influssi esterni. Si mantengono vitali da 56 fino a 100 giorni nel pus disseccato. Perdono la loro virulenza a 80° in un'ora, a 110°-120° più presto. Il calore umido li uccide ben presto a 70°. Resistono lungamente al freddo. La luce solare agisce rapidamente sul germe. I colori di anilina e gli anestetici li uccidono in soluzioni diluite in pochi minuti. Variabile è la resistenza ai mezzi di disinfezione: il sublimato all'1 $^{0}/_{00}$ agisce efficacemente, ma alquanto lentamente; il iodio e i vapori di iodio li uccidono rapidamente.

Gli stafilococchi si colorano facilmente con le soluzioni coloranti fenicate (fucsina dello Ziehl diluita); non si decolorano col metodo Gram.

Si presentano al microscopio, sia nei preparati colorati, sia in goccia pendente, come formazioni sferiche disposte a gruppi irregolari, o a corte catenelle di pochi membri.

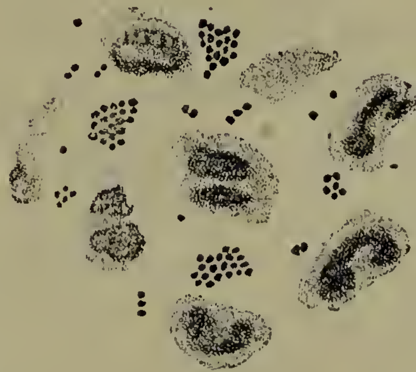


Fig. 26. — *Pus con stafilococchi.* Ingr. circa 800 d.

Le dimensioni delle cellule bacteriche sono di 0,6 fino a 1,20 μ. Per la grandezza dei singoli cocchi ha molta importanza il terreno nutritivo.

La maggior parte degli osservatori ritengono, che nelle vecchie culture i cocchi siano più voluminosi che nelle giovani. Anche la temperatura e il contenuto del terreno nutritivo in Na Cl vi influiscono.

Secondo alcuni la grandezza dei cocchi aumenta, se la reazione del terreno nutritivo è sfavorevole, cioè leggermente acida o fortemente alcalina. Si sviluppano bene su tutti i comuni terreni nutritivi, anche nell'assenza dell'ossigeno (anaerobi facoltativi), ma meglio in presenza di questo gas. L'*optimum* di temperatura è 37°; ma crescono bene anche a temperatura ordinaria; a 44° non si sviluppano. Muoiono a 58°-62° dopo 10 minuti. Nella *gelatina* comune producono, già nel terzo giorno di sviluppo, il loro caratteristico pigmento; *fluidificano* poscia all'intorno il terreno nutritizio. La zona di fluidificazione è conica o sacciforme; negli stadi ulteriori cilindrica. Il brodo è uniformemente intorbidato: alla superficie si osserva una pellicola delicata.

Anche sull'agar, sulle patate, nel brodo questi cocchi si sviluppano, producendo i soliti pigmenti. Il latte viene coagulato. Sulle patate è abbondante la formazione del pigmento.

La formazione di sostanze coloranti ha luogo solo in presenza di ossigeno. Quando nei terreni nutritizi vi è lattosio o glucosio, si formano anche acidi organici. Non vi è mai formazione di gas. La produzione dell'indolo è scarsa.

Gli stafilococchi determinano i furuncoli, gli ascessi acuti, il flemmone, le pustole, l'empiema, la stomatite aftosa, l'angina. Si riscontrano inoltre gli stafilococchi in certe forme di pleuriti, di pericarditi, di peritoniti suppurative, nell'endocardite ulcerosa. Si trovano spesso associati col bacillo tubercolare e col diplococco, col bacillo della difterite e della morva. Diffondendosi talvolta dal focolaio primitivo (furuncolo, flemmone) per la via circolatoria, penetrano in altri organi, nelle articolazioni, nelle cavità sierose e vi producono suppurazioni metastatiche.

È dimostrato che i cocchi piogeni possono moltiplicarsi anche nel sangue circolante, e così possono dare il quadro morboso della *piemia*. Per la via della circolazione sanguigna, oppure per quella linfatica, i cocchi, specialmente lo stafilocco aureo e l'albo, penetrano talvolta nel midollo osseo, e dànno origine all'osteomielite acuta.

Il Garré dimostrò su sè stesso, che i cocchi, isolati da un focolaio di osteomielite, provocano dei furuncoli; e questi risultati ebbero ripetute conferme.

Il germe può forse passare anche attraverso la pelle sana (Garrè), ma ciò accade comunemente là dove havvi una lesione di continuità. Non è esclusa la possibilità di un'infezione per *via intestinale*.

L'*azione dei cocchi piogeni sui tessuti,* in specie l'azione dello stafilococco aureo, è dovuta alle *sostanze tossiche* irritanti, contenute nella cellula batterica (Buchner).

I *filtrati di culture* di stafilococchi contengono sostanze molto attive. Iniezioni di esse nel cavo peritoneale dei cani determinano una peritonite sieroematica, ecchimosi nella sierosa e nella mucosa intestinale, diarrea sanguinolenta e morte.

L'iniezione sottocutanea di culture in brodo filtrate, determina un tumore pastoso, che, a seconda della virulenza dei germi da cui proviene il filtrato, può aver esito in una tipica suppurazione o in infiammazione fibrinoso-emorragica o necrotizzante.

Da colture vecchie in brodo Rodet e Courmont ricavarono di recente sostanze tossiche (tossialbumine) ad azioni fra loro molto diverse.

Il filtrato contiene *emolisine* (Neisser e Wechsberg, Baiardi) e una *leucocidina*, una sostanza cioè che ha un'azione speciale sui globuli bianchi del sangue (van der Velde, Kraus, Lingelsheim, ecc.).

La *natura chimica* delle sostanze contenute nelle cellule bacteriche non è ancora nota: e i vari sperimentatori isolarono finora, mediante differenti metodi chimici, sostanze dotate di diversi caratteri e con quasi identica azione sui tessuti.

Così la *flogosina* (Leber) sostanza cristallizzabile, solubile in alcool, ha proprietà ben diverse da quelle, che posseggono le sostanze tossiche, ricavate da Brieger e da Fränkel, dalle culture in brodo dello stafilococco aureo. Con la flogosina Leber provocò processi infiammatori a tipo suppurativo e necrotico.

L'uomo è di natura predisposto alle infezioni da stafilococchi, i quali si rendono facilmente dannosi, quando l'organismo sia debilitato da malattie costituzionali, croniche, o da altre malattie infettive.

La *virulenza* degli stafilococchi, ottenuti direttamente dall'uomo è spesso considerevole. Essa diminuisce per culture successive nei soliti terreni nutritivi. Aumenta per passaggi attraverso gli animali (inoculazione nel peritoneo del coniglio) o per contemporanea inoculazione con altri microrganismi o con prodotti tossici del ricambio dei bacteri. Un ritorno della virulenza del germe si può avere, coltivandolo nei terreni glucosati.

La *disposizione naturale degli animali* verso lo stafilococco è molto varia a seconda anche del diverso grado di virulenza del microrganismo.

Sono particolarmente suscettibili gli animali giovani, anemizzati o resi sperimentalmente diabetici. Inoculando negli animali una cultura altamente virulenta di stafilococchi, non si ha alcuna suppurazione locale, ma un edema gelatinoso, emorragie renali, spesso alterazioni infiammatorie nelle valvole cardiache e nell'aorta.

Inoculando agli animali, sotto la *pelle*, una notevole quantità di cultura un po' meno virulenta, si ha una suppurazione locale: iniettando il materiale nella *cavità peritoneale*, si osserva una peritonite purulenta, mortale talvolta, una nefrite embolica settica con metastasi purulente, sparse nell'organismo.

Le *iniezioni intravenose* di cocchi producono alle volte l'endocardite ulcerosa, specialmente se prima si siano provocate lesioni delle valvole cardiache. Si hanno inoltre focolai suppurativi nella sostanza midollare del rene e spesso si trovano cocchi nelle orine.

Si può anche avere la localizzazione nel midollo osseo; il che avviene assai spesso negli animali giovani (Courmont, Colzi ed altri), e sempre negli adulti, se all'invasione bacterica precedette una lesione ossea (Ullmann).

Infine sono da ricordare le esperienze del Leber sulla cornea del

coniglio, che stanno a indicare l'influsso, che esercitano a distanza i cocchi sui leucociti.

Alcune specie animali, trattate con dosi sempre crescenti di cultura virulenta o con culture morte o con culture filtrate, acquistano una *immunità attiva* contro l'infezione sperimentale da stafilococchi (Reichel, Viquerat, ecc.).

Negli animali così trattati si formano *anticorpi* (*antileucocidina* e *antiemolisina*). Negli organismi colpiti da malattie a eziologia stafilococcica furono scoperti *anticorpi specifici*.

Vaccinazioni furono fatte da Wright a mezzo di culture attenuate, con miscele di stafilococchi.

Secondo Viquerat, il *siero di sangue* degli animali immunizzati, e quello di malati di osteomielite, può prevenire ed arrestare un'infezione. Tutto ciò merita conferma. Le proprietà curative del siero specifico antistafilococcico sono molto dubbie.

Pare che il siero di sangue delle persone affette da infezioni da stafilococchi, abbia la proprietà di *agglutinare* le culture dello stafilococco (Krause, Löw, Silvestrini, Neisser ed altri).

Lo *stafilococco aureo*, il *citreo* e l'*albo* vengono considerati da taluno (Rodet e Courmont) come varietà di un ceppo originariamente unico.

Lo *stafilococco piogene albo* ha alcuni caratteri di cultura, i quali permettono di differenziarlo, oltrechè per il colore del pigmento, dall'aureo.

Lo stafilococco albo si troverebbe con una certa frequenza nel pus dell'osteomielite, nel tartaro dei denti e sulla cute normale.

Lo stafilococco *citreo* fu descritto come agente patogeno nell'uomo (Passet) e fu trovato anche dal Bonome in un caso di pleurite tubercolare.

2. Altri *stafilococchi ad azione piogena* sono: il *micrococcus cereus albus*, il *m. cereus flavus* (Passet), il *m. viridis fluorescens*; ed il *m. tetragenus* (Koch-Gaffky).

Il primo di questi fu studiato dal Grixoni in due casi di setticemia; ha azione patogena debole sugli animali; gli altri, tranne l'ultimo, non hanno particolare importanza.

Il *micrococco tetrageno* (Gaffky) ha un diametro di circa 1 μ, e si riunisce a gruppetti di 4 individui, circondati da una capsula mucosa. Lo si trova nelle caverne e negli sputi dei tubercolosi, e può provocare in qualsiasi tessuto suppurazioni o essudati siero-fibrinosi.

Si sviluppa sulla *gelatina*, in circa due giorni, formando piccole colonie rotonde, giallognole, con contorni leggermente frastagliati,

che si caratterizzano, nel loro ulteriore sviluppo, per le goccioline dense che stanno alla loro superficie.

Anche sugli altri terreni di nutrizione lo sviluppo è rigoglioso alla temperatura di 37°, e si ha produzione di uno strato mucoso.

In alcuni animali da laboratorio si possono provocare, con l'inoculazione di questo microrganismo, ascessi, o il quadro della setticemia.

Questo micrococco è stato per la prima volta trovato da Koch in una caverna polmonare.

Ricordiamo infine il *micrococco piosettico* decritto da Richet e Hericourt, che ha caratteri comuni con lo s. piogene albo.

3. *Micrococco botriogene.* — Questo microrganismo produce una malattia detta *botriomicosi,* caratterizzata dalla produzione di corpuscoli speciali, del diametro di m. 0,5 circa, detti *botryomyces;* essi hanno colore giallognolo e si trovano nel pus o nei focolai di rammollimento dei nodi botriomicotici. La botriomicosi è una malattia del cavallo, dei bovini e suini, e anche dell'uomo: venne studiata nel cavallo (nodi fibrosi del polmone) da Bollinger per il primo. I corpuscoli giallognoli hanno l'aspetto al microscopio di grappoli d'uva, e sono costituiti da ammassi di sferule, ciascuna del diametro 20-100 μ. Ogni sferula è formata da cocchi numerosi e circondata da una membrana sottile. I cocchi si possono coltivare. Si descrissero caratteri differenziali culturali fra il botriococco e lo stafilococco aureo, ma su questo punto vi è poco accordo fra i ricercatori (Galli-Valerio, Bodin, De Iong, Poucet e Dor).

La botriomicosi nel cavallo si presenta con predilezione nelle regioni dove la cute ha soluzioni di continuità: i noduli possono assumere dimensioni enormi. Si ha anche la miosite botriomicotica, la mastite botriomicotica e infine l'infezione come complicanza della castrazione (detta fungo del cordone testicolare).

Nell'uomo i primi casi furono descritti nel 1907 da Poucet e Dor.

II. — Gli streptococchi.

1. *Streptococchi piogeni.* — Questi germi si distinguono per la loro attitudine a disporsi in catenelle (fig. 27). Si descrissero non pochi streptococchi, che furono isolati dai diversi focolai morbosi; si tentò, in base a criteri morfologici o culturali, di stabilire una sistematica di questi streptococchi, ma in pratica tali classificazioni hanno ben poco valore, anche per il fatto, ormai non messo più in dubbio, che col mutare delle condizioni d'ambiente il medesimo streptococco subisce modificazioni dei suoi caratteri morfologici e biologici da sembrare una individualità diversa da quella originale.

Gli streptococchi si trovano nel terreno, nell'acqua dei canali, nel pulviscolo atmosferico, nei diversi materiali di rifiuto, di decomposizione, ecc. Nell'organismo sano esistono nel cavo orale, sulla superficie delle tonsille, più di rado nelle cavità nasali, nella vagina, nel collo uterino. Essi sono la causa di numerosi processi patologici: possono cagionare infiammazioni e suppurazioni in tutte le parti del corpo. Furono riscontrati nell'erisipela, nella setticemia, nella pioëmia, nella febbre puerperale. Causano molto frequentemente flemmoni, ascessi, linfangioiti, angine follicolari, bronchiti: più di rado determinano pleuriti, meningiti, pericarditi, osteomieliti. Spesso si trovano associati al bacillo della difterite e a quello della tubercolosi, delle quali malattie complicano gravemente il decorso.



Fig. 27. — *Pus con streptococchi* a catenelle lunghe. *Leucociti* mononucleati e polinucleati. Ingr. circa 800 d.

Le descrizioni morfologiche e biologiche generali, che si fanno degli streptococchi, si riferiscono quasi sempre allo *streptococco dell'erisipela* o *piogene* o *micrococcus piogenes* (Pasteur), che viene considerato quale streptococco tipo.

Esso è un cocco rotondo di circa 0,6 fino ad 1 μ di diametro, che si colora facilmente coi colori basici di anilina e col metodo di Gram. Vi sono però forme Gram-negative: dopo coltivazione del germe su agar si può avere la reazione Gram-negativa.

Le catenelle, che alle volte sono formate da 10 fino a 25 e più membri, nascono per scissione dei cocchi in una sola direzione. Nei terreni di cultura liquidi, le catenelle sono molto più lunghe che nel pus, nel sangue e nei mezzi artificiali solidi. Fra le catenelle si vedono dei cocchi associati due a due, e alcuni cocchi spiccano per la loro grossezza (*forme di involuzione o più resistenti?*). L'*optimum* di temperatura per lo streptococco è rappresentato da 37°-38°. Si sviluppa scarsamente a 18°-20°.

Le singole varietà di streptococchi si comportano in modo molto diverso di fronte all'ossigeno dell'aria, e perciò si distinguono gli streptococchi in *anaerobi obbligati* e in *facoltativi* (Menge e Krönig): lo streptococco piogene è un anaerobio facoltativo. Non si sviluppa nei terreni acidi.

Sviluppandosi nella *gelatina*, lo streptococco *non la fluidifica*, e co-

stituisce delle piccole colonie giallastre, granulari, superficiali, bottoniformi. In questo terreno, purchè tenuto all'oscuro, si mantiene virulento.

Cresce nell'agar, nel siero di sangue, conservando la sua virulenza solo quando il substrato nutritizio sia debolmente alcalino.

Lo *streptococco dell'erisipela* cresce come gli altri streptococchi, più o meno rigogliosamente nel brodo alcalino. Secondo Marmorek si possono ottenere culture abbondanti e virulente di streptococchi, coltivandole in brodo peptonizzato, con aggiunta di siero di sangue umano o liquido ascitico. Lo streptococco cresce nel latte, che coagula, e scarsamente sulle patate.

Schottmüller ha cercato di venire ad una suddivisione del gruppo degli streptococchi, basandosi sul loro comportamento sull'agar-sangue umano e li distingue in *emolitici e non emolitici.* Doxer non conferma la stabilità di tale distinzione; egli ha trovato che col metodo dell'agar-sangue (di cavallo) è possibile solo distinguere gli streptococchi dal diplococco di Fraenkel. Gli streptococchi dànno sull'agar-sangue un rischiaramento del colore del terreno, dovuto a trasformazione chimica dell'emoglobina. Certo è che differenze biologiche, se anche non dimostrabili culturalmente, esistono fra i vari ceppi di streptococchi, come risulta dallo studio delle reazioni di immunità: infatti un siero, prodotto mediante iniezione negli animali di un dato streptococco, è attivo contro questo unico ceppo, che ha servito per la immunizzazione o contro pochi altri ceppi (siero monovalente), non certo mai per ogni e qualsiasi streptococco. Tal fatto è l'indice di una diversità di costituzione dei vari streptococchi.

Gli streptococchi non resistono agli antisettici comuni, e muoiono dopo pochi minuti; resistono poco all'essiccamento; a 52° muoiono dopo 8-10 minuti; a 100° muoiono immediatamente.

La *virulenza* dei germi si può aumentare, se indebolita, col passaggio attraverso il corpo di animali (coniglio, topo) sia da soli, sia associati con altri germi (bacillo tifogeno, proteo volgare).

L'*uomo* è *molto sensibile* all'azione degli streptococchi, mentre non lo sono in generale gli *animali da laboratorio*, salvo il topolino bianco e il coniglio albino, i quali, trattati con culture di questi cocchi di varia virulenza, presentano vari quadri morbosi.

Anzi dalla reazione del coniglio all'infezione intravenosa con una cultura in brodo di streptococchi, si può determinare la *virulenza* di questi. Solamente se la cultura è molto virulenta, il coniglio muore, dopo qualche giorno, per setticemia, altrimenti l'infezione resta localizzata.

Anche negli equini, nei bovini e nei suini sono piuttosto frequenti le malattie naturali da streptococchi.

Con gli streptococchi provenienti da materiale umano (polmonite, ascessi, setticemia, ecc.) si può provocare nei conigli una forma di eresipela.

Gli streptococchi, come sopra si è detto, sono cagione di *malattie infettive locali e generali.* Una suppurazione locale si può facilmente generalizzare, come avviene frequentemente nelle suppurazioni dell'organo uditivo o degli organi sessuali della donna, e nelle suppurazioni delle articolazioni.

Le infezioni generali si distinguono ancor oggi, come una volta, benchè i nostri concetti sulla loro origine siano differenti, in *setticemie, piemie,* e *septicopiemie.*

Dicemmo altrove (vedi pag. 210) che per *setticemie* s'intendono quelle infezioni generali, che sorgono per penetrazione e moltiplicazione dei microrganismi nel sangue circolante, al quale arrivano da un focolaio primitivo d'infezione.

Nella setticemia e nella piemia si trovano spesso gli *streptococchi;* però nella prima essi sono ben più frequenti che nella piemia, la quale è dovuta più spesso agli *stafilococchi.* Talvolta troviamo in tali infezioni un'*associazione* di queste due specie bacteriche, le quali mancano sempre nella *sapremia*, cioè in quella intossicazione generale che, secondo il Koch, ha origine per riassorbimento di materiale putrido, da focolai di putrefazione, che si trovano nel corpo umano.

L'*erisipela* dell'uomo è dovuta allo streptococco, che penetra nell'organismo per una lesione sia pur superficiale della cute. I germi si annidano nelle lacune linfatiche, e si possono di là diffondere alle meningi, alle articolazioni e altrove.

Anche nell'uomo si può provocare l'*eresipela,* mediante culture pure di streptococchi, inoculate in piccola quantità sotto cute. Così fecero il Fehleisen ed altri in alcune persone affette da neoplasmi maligni.

Gli *effetti degli streptococchi* sui vari tessuti e sull'organismo in generale dipendono principalmente da certe *sostanze tossiche*, prodotte da questi microrganismi o da sostanze contenute nel loro protoplasma (*nucleoproteidi*). Di tutte queste sostanze è poco nota la natura.

Gli effetti delle *tossine*, ricavate dagli streptococchi su differenti organi e tessuti, vennero ampiamente studiati anche di recente dal Homè e dai suoi allievi. Poichè gli streptococchi scompaiono presto dall'organismo infetto, si ammette che le alterazioni infiammatorie e degenerative persistenti e gravi che presentano i tessuti, su cui gli streptococchi vegetano, derivino dall'azione delle tossine. I di-

versi tessuti posseggono un vario grado di resistenza di fronte alle tossine degli streptococchi.

Gli streptococchi elaborano sostanze *emolitiche* termostabili.

Le *vaccinazioni* contro le infezioni da streptococco piogene furono tentate con culture vive attenuate e con prodotti tossici. Da tutte queste esperienze, qualunque sia la loro modalità d'esecuzione e la qualità del materiale vaccinante usato, non si può trarre una conclusione definitiva.

Giova notare, che, in genere, le malattie da streptococchi lasciano all'organismo una maggiore sensibilità verso la stessa infezione, o per lo meno una non minore.

In base al principio che gli streptococchi di varia provenienza dànno luogo nella immunizzazione artificiale, alla formazione di *sieri,* agenti solo sul ceppo che ha servito per le inoculazioni, alcuni autori, e sopratutto Tavel, hanno preparato sieri, inoculando grossi animali (cavalli) con ceppi diversi e di svariata provenienza, e in tal modo ottennero i cosidetti *sieri polivalenti*, vale a dire ad azione su un numero grande di varietà o specie streptococciche.

I sieri più in uso sono quelli di Tavel (Istituto di Berna) e di Marmoreck, poi quelli di Moser, di Menger, di Denys, di Aronson.

Il siero di Marmoreck non possiede proprietà bactericide, nemmeno *in vitro;* è debolmente agglutinante; molto antitossico; ricco di opsonine (Neufeld).

Il siero antistreptococcico del Tavel, che è il più usato anche a scopo preventivo, viene raccomandato per la cura delle seguenti malattie: erisipela, scarlattina, febbre puerperale, setticemia, linfangite, flemmoni e anche nella difterite e nel croup (forme miste).

2. *Altri streptococchi.* — *a*) *Streptococcus equi.* — Nei solipedi (cavallo, asino, mulo) produce un'infezione detta *adenite equina* (Schütz).

È un micrococco sferico od ovale, spesso disposto a diplococco, e riunito a lunghe catenelle ondulate. Gram-positivo. Anaerobio facoltativo. Poco resistente ai soliti disinfettanti, un po' più all'essiccamento; si coltiva nei comuni terreni nutritivi e cresce come il piogene. L'infezione naturale avviene di solito per la mucosa nasale e per le vie respiratorie, ma anche per altre vie.

b) *Streptococcus vaginitis.* — È causa della vaginite granulosa infettiva delle bovine.

c) *Streptococcus mastitidis contagiosae.* È causa della mastite nella vacca.

Anche nella *mastite della pecora*, nella *agalassia contagiosa delle capre,* nella *mastite delle giumente* furono descritti dei cocchi, talora disposti a catena, ma non è dimostrato che esista un nesso causale fra questi bacteri e le suaccennate malattie.

III. — I DIPLOCOCCHI.

1. *Diplococco lanceolato capsulato* (*diplococco della polmonite*). Questo microrganismo fu per la prima volta, nel 1883, descritto da Gaetano Salvioli il quale anche dimostrò il suo nesso eziologico con la polmonite crupale. Poi il Fränkel, nel 1884, cominciò a pubblicare una serie di ricerche su questo germe, che egli identificò con quel microrganismo che il Pasteur nel 1881 aveva trovato nella saliva umana e che produce la *setticemia del coniglio*. Il diplococco, oltre che la polmonite fibrinosa, produce alcuni altri processi morbosi locali, di natura infiammatoria, con essudato fibrinoso o purulento.

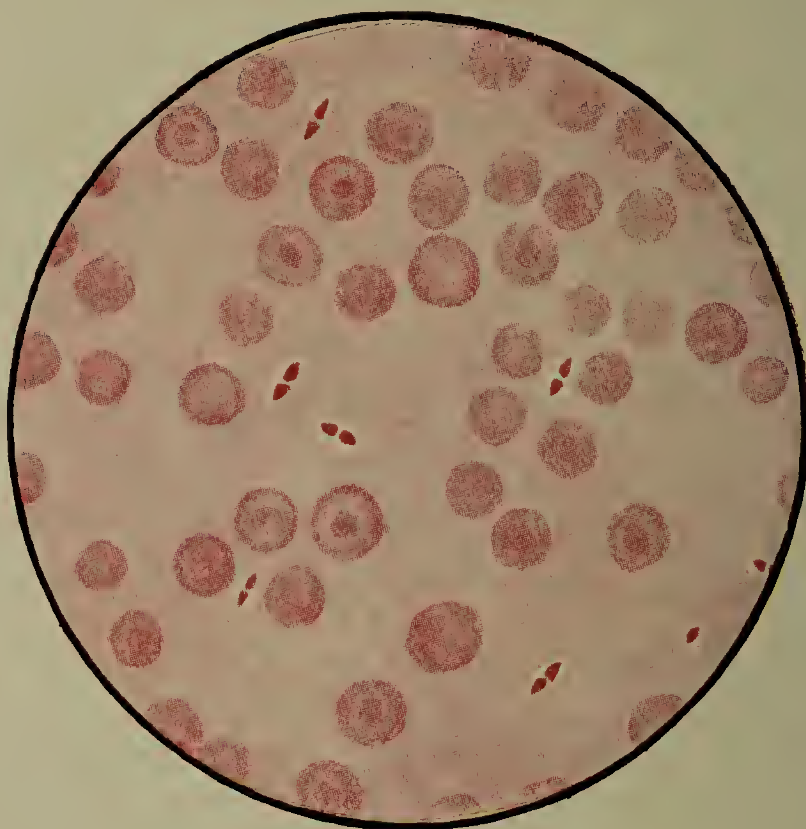


Fig. 28. — Diplococchi della polmonite nel sangue di coniglio. Coloraz. con fucsina. Da Kolle-Wasserman, 2.ª ediz.

I microrganismi della polmonite fibrinosa si presentano di solito sotto l'aspetto di cocchi in forma di lancetta, riuniti a due a due, allungati e appuntiti, e circondati da una capsula, donde il nome di *diplococco lanceolato capsulato* (fig. 28). Talvolta formano catenelle di 4 a 6 individui (fig. 29). Il microrganismo ha questo aspetto nello *sputo* dei pneumonici e nel *sangue* degli animali sperimentalmente infettati; nei *terreni artificiali di cultura* (in brodo) invece esso si sviluppa a catenelle più lunghe, e quindi acquista caratteri comuni agli streptococchi. Onde si può dire che la forma del diplocco è diversa a seconda della sua provenienza dai prodotti patologici (uomo e animali) o dalle culture artificiali.

I singoli cocchi misurano, in media, 1-1,5 μ in lunghezza e 0,8-1 μ in larghezza.

La capsula è visibile, e non sempre facilmente, nei diplococchi contenuti nei prodotti patologici e in quelli coltivati nel siero di sangue di coniglio giovane o negli sputi pneumonici, mentre è raro il caso di poterla osservare nei diplococchi coltivati nei comuni terreni.

Fra i cocchi, che compongono le catenelle, ve ne sono sempre alcuni più grossi degli altri, e questi ritengonsi forme più resistenti.

Il pneumococco si colora facilmente coi comuni colori basici di anilina e resiste al Gram. La capsula si può mettere in evidenza con particolari metodi di colorazione.

Questo germe è un anaerobio facoltativo: si sviluppa in terreni leggermente alcalini alla temperatura di 37°, rarissime volte viene a sviluppo a 18° (Monti, Kruse e Pasini); di solito le sue manifestazioni vitali si compiono fra 25° e 42°.

Il suo sviluppo è favorito dall'aggiunta al terreno nutritivo artificiale di *sangue o siero di sangue:* il massimo di sviluppo si ha dopo 24-48 ore.

Nell'*agar* glicerinato (4-6 %) e nel siero di sangue, esso cresce in piccole colonie trasparenti, talvolta appena visibili, che non confluiscono mai fra di loro e che somigliano a piccole goccie di rugiada. Nel *brodo* semplice lo sviluppo è scarso, mentre nel brodo con aggiunta di sangue di coniglio giovane, nei liquidi ascitici, si ottiene un più abbondante sviluppo. Il *latte* nelle prime 30 ore non viene coagulato dal diplococco e la vegetazione è scarsa. Sull'agar zuccherato (2,5-3 %) lo sviluppo è più rigoglioso e le colonie acquistano un colore grigio.

Se una malattia è prodotta dal diplococco esso si trova nei prodotti morbosi del malato (sputo, pus, sangue, ecc.) e si riconosce dagli altri microrganismi per la forma lanceolata, per la presenza di capsule e per la colorabilità col Gram. Inoltre il materiale che lo contiene produce nei topi e nei conigli una setticemia con presenza di diplococchi nel sangue e nei visceri. Se il diplococco è attenuato, può mancare l'azione patogenetica. Si ricorre, per il riconoscimento di questo germe, alle culture con materiale proveniente dal malato e tenuto per 4-5 ore nel brodo a 37°; così si ottiene un primo sviluppo dei diplococchi.

I diplococchi possono alle volte essere scambiati con gli streptococchi, per cui si ricorre alla diagnosi differenziale culturale.

Contrariamente a quello che accade per gli streptococchi, i diplococchi si dissolvono nelle culture in brodo con l'aggiunta della bile o di parti uguali di una soluzione al 5-10 % di taurocolato di sodio

(Neufeld, Nicolle e Adil bey, Grixoni ed altri). I diplococchi non hanno inoltre la proprietà, comune agli streptococchi, di fermentare l'inulina.

La *vitalità del diplococco* è debole in natura e nelle culture: esso resiste poco di fronte agli agenti chimici e fisici; infatti a 42° muore in 24 ore, a 65°-70° la morte è istantanea. Il diplococco contenuto nei prodotti patologici resiste anche per 140 giorni (Spolverini) al disseccamento. Nell'agar con sangue i diplococchi possono conservare per 12 mesi la loro virulenza (Besançon), mentre negli altri terreni nutritivi la perdono dopo pochi giorni, rare volte, e ciò dipende dal ceppo originario, dopo qualche settimana o 1-3 mesi. Volendo conservare diplococchi virulenti nei frammenti di organi, facendo uso di uno o l'altro metodo, è sempre consigliabile tenere il materiale nei tubi al riparo dall'ossigeno.

I *veleni* diplococcici non hanno notevole azione sull'organismo e poco sappiamo sulla loro provenienza: è dubbia l'esistenza di esotossine.

È da notarsi che, in causa della grande variabilità naturale di virulenza del diplococco, pari a quella che si riscontra anche nelle culture artificiali, vi sono delle grandi contraddizioni, nei risultati delle ricerche eseguite dagli sperimentatori, sul *potere patogenetico* di questo microrganismo.

Gli *animali sensibili* all'azione del diplococco (coniglio, topo), infettati con esso per via sottocutanea, intravenosa, intrasierosa o tracheale, muoiono in poche ore o in pochi giorni per setticemia; il decorso dipende dalla virulenza e dalla quantità del germe inoculato e dalla resistenza naturale che oppone l'animale all'infezione.

Nel sangue e in alcuni organi (milza e midollo osseo) degli animali morti per setticemia si trovano i diplococchi capsulati. Nelle forme a decorso più lento si ottiene, nel punto d'innesto, un essudato sieroso, fibrino-prulento, spesso a tipo emorragico. Inoltre sono frequenti le sierositi e fatti flogistici in altri organi o tessuti.

L'azione patogena, che i diplococchi esplicano sugli animali, è stata argomento di numerose ricerche e di recente. Puntoni dimostrò, che le lesioni, in ordine progressivamente decrescente di gravità, sono: la setticemia; la polisierosite (peritonite); l'artrite e la borsite periarticolare.

La causa della diversità di reazione dei tessuti di fronte al diplococco lanceolato è molto discussa e una parte preponderante ha certamente la *varietà* dei diplococchi (Foà, Banti, Tizzoni e Panichi).

Si distinguono le seguenti varietà (Banti):

1.° *Meningococco* o *varietà setticemica* o *fibrinogena del diplococco* (Foà), *diplococco della polmonite* I (Banti).

2.° *Pneumococco, varietà tossica* o *edematosa del diplococco* (Foà), *diplococco della polmonite* II (Banti).

3.° *Diplococco della polmonite* IV (Banti).

4.° *Diplococco della polmonite, emolitico* (Banti).

5.° *Varietà neurotossica* (Tizzoni e Panichi).

Nell'*uomo*, oltre le infezioni generali (setticoemia e pioemia), non molto frequenti, il diplococco può provocare in qualsiasi organo una infiammazione fibrinosa o catarrale, ma ciò avviene a preferenza nel polmone.

Il diplococco produce anche degenerazioni degli organi (rene, miocardio) e di ciò si attribuisce la causa alle tossine.

Il diplococco è un saprofita abituale della mucosa respiratoria e degli organi digerenti dell'uomo, dove per cause ignote ed improvvise si fa virulento. Molte volte le faringiti, riniti e angine sono dovute a questi germi, onde hanno poi origine infezioni endogene dei polmoni.

Il diplococco si trova, oltre che nelle malattie ora accennate, anche nella *bronco-polmonite;* e in tutti i casi dai polmoni può passare facilmente in altri organi del corpo, a preferenza nelle membrane sierose, e quivi produrre infiammazioni (pleuriti siero-fibrinose, empiemi della pleura, peritoniti, endo- e pericarditi, meningiti secondarie). Esso inoltre può determinare nefriti, parotiti suppurative, artriti, ascessi.

Le *vie che percorre il diplococco* son quelle del sangue (via ematogena) e della linfa (via linfogena), per continuità di tessuto, e lungo i nervi (meningite dopo l'otite). Il diplococco per le prime due vie può arrivare in qualsiasi tessuto e in qualsiasi organo e produrvi, se trova condizioni favorevoli, le alterazioni morbose ora rammentate.

Il diplococco è causa anche di altre *malattie primarie*, oltre quelle ora ricordate, quali l'endocardite ulcerosa, la pericardite, la peritonite, talora la congiuntivite pseudomembranosa (Comba), la cistite (Bastianelli ed altri), gli ascessi prostatici (Gullon). Ad esso anche si devono moltissime *infezioni secondarie.*

Molte osservazioni ci assicurano che il diplococco può passare nelle *vie sanguigne:* infatti si può trovare il diplococco nel sangue del cadavere (Weichselbaum, Banti ed altri), nel sangue circolante (Guarnieri, Leyden, Belfanti, Boulay, Marchiafava e Bignani), e anche nel feto e nella placenta fetale (Foà e Bordoni-Uffreduzzi, Veti, Netter ed altri).

Per le *vie linfatiche* il diplococco, che si trovi nella cavità boccale e

e nasale di persone sane, può arrivare direttamente nelle meningi, o nell'organo uditivo, e provocare la meningite purulenta (Weichselbaum, Netter, ed altri), l'otite media o tutte e due queste forme morbose insieme.

Anche negli *animali* (capra, agnello, pecora) questo microrganismo è cagione di malattie spontanee simili, per il quadro anatomo-patologico, a quelle dell'uomo, e gli esperimenti di laboratorio, già ricordati, dimostrano la possibilità di provocare nel coniglio, colle culture ricavate dall'uomo, l'endocardite ulcerosa (Weichselbanm, Guarnieri), l'otite media (Zaufal) e la pericardite (Banti e Vanni).

L'*uomo non diviene immune* verso l'infezione diplococcica neppure dopo aver superato la malattia; anzi rimane una maggiore sensibilità verso questo germe.

Essendo impossibile ricordare tutte le principali ricerche sull'*immunità* verso le infezioni da diplococco, ci limitiamo ad accennare all'*immunità attiva*, che si ottiene negli animali trattati con le culture attenuate o morte o coi filtrati delle culture in brodo del diplococco, o col sangue o cogli estratti di organi, nei quali sia cresciuto il microrganismo, o coi precipitati delle culture in brodo, ottenuti mediante l'alcool o il solfato d'ammonio (Foà a Carbone) o cogli estratti glicerici dei polmoni pneumonici, riscaldati per tre ore a 60° e poi filtrati (Foà e Scabbia), o con altri mezzi.

Così pure si immunizzano equini, bovini ed ovini, al fine di ricavarne un *siero* curativo e preventivo (siero Pane, siero Tizzoni ed altri), ma i risultati ottenuti finora dalla sieroterapia nella polmonite fibrinosa da diplococco sono contraddittori.

Infine ricordiamo che la prova dell'*agglutinazione* non ha valore nelle infezioni diplococciche.

2. *Diplococco della meningite o meningococco intracellulare.* — Weichselbaum descrisse, parecchi anni or sono, un diplococco, da lui trovato nella *meningite cerebro-spinale epidemica*, il quale è diverso per i suoi caratteri da quello che ora abbiamo descritto e che generalmente è causa di tale forma morbosa. Questo microrganismo venne chiamato *diplococco intracellulare della meningite*, e, benchè sia stato per qualche tempo ritenuto una varietà del diplococco lanceolato, oggi si ammette quasi universalmente, che sia una specie a sè, e che sia la causa della meningite cerebro-spinale epidemica o sporadica.

Il meningococco si trova al principio della malattia, rare volte oltre il 40.° giorno, nel liquido cefalo-rachideo.

Nell'essudato purulento, nel liquido dei ventricoli cerebrali e nel tessuto stesso si vedono questi diplococchi, inclusi quasi sempre nei

leucociti: soltanto nell'essudato si possono scorgere alcune forme libere (Weichselbaum, Jaeger e alcuni recenti osservatori americani). Esse sono per lo più unite a paia o a tetradi (fig. 30); si colorano coi soliti colori, non sempre regolarmente; non presentano capsule. Il meningococco non resiste al metodo di Gram. È aerobio.

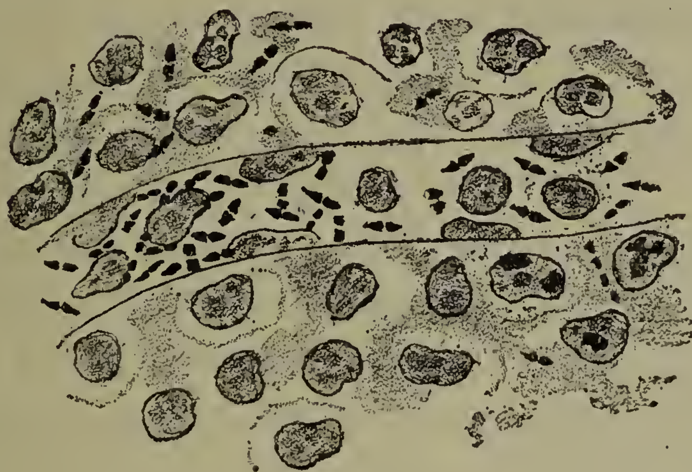


Fig. 29. — *Diplococco lanceolato capsulato* nella meningite cerebro-spinale. Nell'interno del vaso sanguigno si vedono dei diplococchi: fra i leucociti usciti dal vaso si scorge una catenella corta. Ingr. circa 850 d.

La *coltivazione* del microrganismo non riesce a temperatura ordinaria, ma esso si sviluppa a 37° in tutti quei terreni, nei quali cresce il diplococco lanceolato; il terreno più adatto per le prime culture è

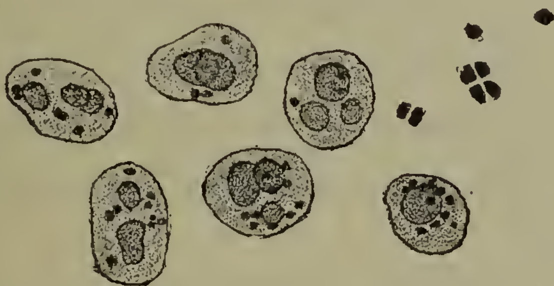


Fig. 30. — *Diplococo intracellulare* della meningite. Forme libere. e forme incluse nei leucociti. Ingr. 800 d.

l'agar comune con aggiunta di liquido ascitico, o pleurico o di idrocele. La reazione del terreno deve essere neutra o debolmente alcalina. Le colonie sull'*agar-ascite* si presentano, dopo 24 ore, rotonde, di diametro 1-3 mm. rilevate, bianco-grigie, a contorni regolari o un po' sinuosi. Nelle culture più vecchie le colonie sono di color bruno. Si staccano sempre facilmente. Il diplococco scompone solamente il maltosio e il destrosio.

Il meningococco è *poco resistente* alle alte temperature: è ucciso in 5' a 50°, in 1' a 60°-80°, in 30" a 100°; poco resiste al freddo. E così si può dire per l'essiccamento. I *disinfettanti chimici* in generale hanno una rapida azione su questo microrganismo.

Gli esperimenti sugli animali dimostrano il *potere tossico* del meningococco (*endotossine*), ma non è possibile riprodurre sperimentalmente negli animali da laboratorio il quadro identico alla meningite cerebro-spinale dell'uomo. Nella scimmia si ha il quadro clinico e anatomico della malattia, iniettando la cultura viva nello speco vertebrale. Uccide i topi, le cavie per via intraperitoneale in 1-3 giorni, ma non sempre.

Nell'*uomo sano* questo diplococco fu trovato nel rino-faringe, in un grandissimo numero di casi esaminati e così nei convalescenti di meningite cerebro-spinale. Però è probabile che il meningococco si trovi nelle cavità nasali di sani, solo quando questi abbiano avvicinato dei malati (*portatori di meningococchi*). Da numerose ricerche sembra doversi concludere, che la *porta d'ingresso* dell'infezione meningococcica è data dalle fosse nasali e forse anche dalla bocca e dalla faringe: quale via poi il microrganismo segua per arrivare alle meningi non è noto. Dieudonné ed altri ritengono, che esso vi giunga per la via ematogena, altri per la linfogena o per i nervi.

Secondo Dieudonné i meningococchi si trovano facilmente nel sangue nel caso della meningite epidemica: anzi questo osservatore raccomanda appunto l'esame bacteriologico del sangue come sussidio diagnostico. I meningococchi possono dare anche fatti suppurativi in varie parti del corpo, sempre per via ematogena.

Non si sa neppure con certezza, se il meningococco possa vivere da *saprofita* fuori dell'organismo umano: le ricerche più recenti tendono ad escludere ciò e ad ammettere esclusivamente una *trasmissione diretta* da uomo ad uomo.

Il diplococco è associato talora nella meningite cerebro-spinale col pneumococco, con lo stafilococco piogene, con lo streptococco piogene, col bacillo dell'influenza, col bacillo della tubercolosi.

Iniettando ai cavalli i prodotti autolitici del germe, si ottiene un siero antimeningococcico. Si ottengono dagli animali (coniglio, cavallo), trattati con iniezioni nelle vene o nel peritoneo di culture a dosi crescenti, vive o morte, un siero che *agglutina* il diplococco a forti diluizioni 1 : 100-1 : 1000. Le agglutinine di questo siero sono specifiche: così con l'agglutinazione si può identificare questo germe. Anche la reazione della fissazione del complemento, e la reazione precipitante hanno un valore specifico.

Il siero antimeningococcico, iniettato nello speco vertebrale, ha dato buoni risultati curativi nella pratica, se viene usato al primo manifestarsi dei sintomi; non ha valore preventivo.

Nel muco delle cavità nasali, nella faringe e nel secreto naso-faringeo catarrale si trovano già normalmente dei diplococchi Gram-negativi, talvolta intracellulari, che per i loro caratteri di forma si possono erroneamente identificare col diplococco del Weichselbaum. Però ricorrendo alle culture e alle prove biologiche non è difficile distinguere i primi da quest'ultimo.

Ricordiamo i nomi di questi germi (rimandando i lettori ai trattati speciali per altri particolari): *diplococco catarrale, diplococco flavo, micrococco del faringe secco, diplococco cinereo e diplococco crasso.*

Havvi una forma di meningite cerebro-spinale del cavallo, nella quale si trova un germe, che, per la sua affinità col diplococco della meningite cerebro-spinale dell'uomo, fu chiamato *dipl. intracellularis equi* (Iohne). Questo germe, come quello descritto dallo Siedmagrotzky e dallo Schlegel nella medesima affezione del cavallo, fu trovato anche in altre specie animali.

3. *Diplococco dell'osteomalacia dei ratti albini.* — Il Morpurgo isolò dal midollo spinale alterato e poi anche dalla milza e dalle ossa di *ratti albini*, spontaneamente ammalati e morti per una forma infettiva cronica di *osteomalacia* (rammollimento delle ossa), certi diplococchi, sprovvisti di capsula, che resistono al Gram, che sono uniti a tetradi, e più raramente a brevi catenelle. Presentano un lento sviluppo a 35°, e formano, in gelatina e in agar, colonie di aspetto cereo, puntiformi, isolate, simili a quelle degli streptococchi. Non producono la coagulazione del latte. Le catene sono più visibili nel brodo. Questo diplococco è aerobio facoltativo.

Questo microrganismo, iniettato sotto la cute, alla base della coda, provoca nei ratti albini e non in altri animali, un quadro simile alla *osteomalacia.* Anche le alterazioni anatomiche ossee (osteite fibrosa), trovate in questi animali, sebbene le ossa risultino poi rarefatte, alleggerite e diminuite di volume, parlano in favore di un processo osteomalacico, simile a quello che si manifesta nell'uomo, ma che per certi punti radicalmente ne differisce.

Sono ignote le vie di penetrazione naturali di questo diplococco nel corpo dei ratti. Parimenti non si conosce ancora l'azione dei suoi prodotti tossici o dei suoi nucleoproteidi nell'organismo animale.

Morpurgo notò nei suoi topi albini vere epidemie spontanee, sia di rachitide (topi giovani), sia di osteomalacia in topi adulti con germi provenienti da animali giovani, affetti da rachitide naturale, e per tale via giunse a dimostrare l'unicità del germe.

Dall'*uomo* affetto da osteomalacia si isolarono da vari ricercatori germi simili o affini a quello del Morpurgo (Stefanelli, Levi, Arcangeli, Fiocca ed altri).

Tutti questi studi eziologici tendono a rinforzare la dottrina infettiva dell'osteomalacia.

4. *Gonococco di Neisser o micrococco della gonorrea.* — Questo microrganismo (Neisser) si presenta come un diplococco a forma di chicco di caffè: le coppie di cocchi si dispongono a gruppi, che si trovano nei leucociti (sede intracellulare), o tra i leucociti del *pus gonorroico* (fig. 31) e sono specialmente tipiche in quello non troppo recente.



Fig. 31. — *Pus blenorragico. Gonococchi* inclusi nei leucociti. Ing. 1000 d. circa.

Le forme a chicco di caffè hanno una lunghezza di 1,4 μ per 0,8 μ di larghezza.

Il gonococco non resiste al Gram,e si colora col bleu di metilene e con altri colori d'anilina.

Vannod ha dimostrato che anche l'*agar* ordinario, debolmente alcalinizzato, è un buon *mezzo di cultura* per il gonococco; esso si presterebbe benissimo alle reinoculazioni successive per parecchie generazioni fino a 30.

Ancor meglio si coltiva sul *siero di sangue* di maiale con reazione alcalina (Bumm, Krause) e su quello umano (liquido ascitico) (Wertheim) a temperature di 32°-38°,5. Si sviluppa nel primo con una vegetazione delicata poco rigogliosa, nel secondo cresce florido e virulento. Negli ultimi tempi si proposero, per la coltivazione di questo microrganismo molti altri terreni nutritivi, contenenti in generale sangue umano, e si mostrarono quasi tutti idonei alla sua coltivazione.

Le colonie del gonococco, dopo 24 ore di sviluppo a 36°-37°, hanno raggiunto la grandezza di una testa di spillo, sono di colore grigio-bluastre trasparenti, di consistenza tenace mucosa, con margini ondulati o seghettati, a centro rigonfio. In generale dopo 24-36 ore non crescono più considerevolmente.

Il gonococco è un aerobio facoltativo. Ha poca *vitalità*, ed anche in mezzi appropriati muore dopo 8-10 giorni. È sensibile al disseccamento e al calore: si mantiene vivo e virulento negli ambienti umidi. Muore dopo pochi minuti a 41° anche nei mezzi umidi. *Resiste poco*, in generale, all'azione dei comuni disinfettanti.

Con le culture pure si provocò l'*infezione* uretrale e di altre mucose

nell'uomo (Bockhart e Bumm). Gli animali sono refrattari a questa malattia; vi è chi ha esaltato la virulenza del germe, mediante passaggi nelle cavie.

Il gonococco venne isolato (Wertheim, Burci) dal pus raccolto nelle articolazioni colpite da reumatismo gonorroico, da quello della congiuntivite gonorroica, e infine dal materiale di altre affezioni infiammatorie secondarie, avvenute dopo l'affezione primaria dell'uretra.

Nell'uomo diverse sono le mucose predisposte all'infezione gonococcica (mucose degli organi genito-urinari, congiuntiva, ecc.).

Il gonococco penetra nello strato epiteliale, specialmente delle mucose rivestite di epiteli cilindrici, ed è causa di infiammazioni acute e croniche, che determinano un'abbondante desquamazione epiteliale, e diffuse suppurazioni. Esso è causa inoltre di processi secondari e metastatici (artrite, endocardite gonorroica). Più tardi i gonococchi producono persistenti infiammazioni croniche, e vivono, e si moltiplicano, per molti anni, nell'uretra o nelle tube o in altre regioni degli organi genitali.

La maggior sensibilità spetta alla mucosa uretrale e alla congiuntivale (infezioni congiuntivali dei neonati), vengono poi le mucose della vagina, dell'utero, delle tube e del retto.

Il gonococco non produce esotossine; Vannod estrasse dalle culture di gonococco, col metodo Lustig e Galeotti, un *nucleoproteide* il quale è tossico per i conigli e ne produce la morte, in dosi di 0,05 gr.

La malattia non lascia *immunità*. Dagli animali trattati col nucleoproteide gonococcico si ricava un *siero* contenente anticorpi. Con questo siero furono fatte prove curative.

Anche l'agglutinazione del gonococco è stata studiata: secondo Vannod ed altri, i *sieri* ottenuti, mediante trattamento col nucleoproteide estratto dal gonococco, avrebbero potere agglutinante.

IV. — Altri micrococchi patogeni.

1. *Il micrococco melitense.* — L'agente specifico della *febbre mediterranea* o *maltese* o *setticemia del Bruce* è un micrococco o corto bacillo scoperto dal Bruce (1887) negli organi di persone morte per una particolare febbre, descritta già dal Tomaselli nel 1879, quale *febbre continua epidemica sudorale.*

Questo micrococco presenta dimensioni di $0,8 \times 0,3\ \mu$; si dispone a coppie; talora, in preparati da colture, si vedono catenelle. Si colora coi comuni colori d'anilina; non resiste al Gram.

Resiste poco ai disinfettanti: si trova quale saprofita nel latte, nel

burro, nell'acqua, nella polvere di strada. Muore a 60°; alla temperatura del ghiaccio fondente conserva oltre 40 giorni la sua vitalità. Vive a lungo nel formaggio (Neri).

Cresce rigoglioso nell'agar glicerinato, nell'agar con siero di coniglio, nell'agar glucosato o al lattosio. Scarsamente si sviluppa nel latte e non lo coagula. Secondo Donzello le forme a bastoncini corti si osservano nei germi cresciuti sull'uovo coagulato. Carbone e poi Trambusti ebbero sviluppo sulla patata preventivamente alcalinizzata. Si sviluppa più o meno rigogliosamente in 24 o più ore anche su altri terreni di nutrizione. L'ottimo di temperatura è 37°, cresce anche a 22°-30°.

Il germe si ricava dalla milza, dal sangue circolante, talora dalle orine, rare volte dallo sputo (Fiorentino) o dal liquido sinoviale (Gilmour) o dal latte di animali lattiferi.

Le ricerche di Carbone e di Pepere sull'uomo, e quelle di Eyre, di Trambusti sugli animali hanno dimostrato l'azione che questo germe esplica sugli organi ematopoietici e leucopoietici, nei quali determina processi degenerativi necrotici ed emorragici.

L'azione patogenetica è dovuta probabilmente ai *nucleoproteidi* contenuti nella cellula bacterica (Trambusti, Savagnone) e che si ricavano col metodo Lustig e Galeotti.

Col *germe virulento* si infettano animali (coniglio, cavie giovani), ma le capre e altri animali domestici ammalano naturalmente di infezione da micrococco maltese.

Per l'uomo vi sono dolorosi esempi d'infezione sperimentale casuale: e la via d'ingresso fu la pelle o la bocca, con un periodo d'incubazione variante da 6 a 60 giorni.

Il nucleoproteide, secondo Trambusti, iniettato nel cellulare sottocutaneo alla dose di 0,001 per 100 gr. di animale, produce la morte in meno di 12 ore, o al 4.° o 5.° giorno se la dose era di $^1/_2$ milligr. per 100 gr. d'animale.

Il germe in parola è diffuso in certi ambienti e pare che la porta d'ingresso del micrococco sia la via digerente e quella respiratoria; ma molto probabilmente non solo la zanzara *Acartomya Zammittii* (Ross), ma anche la mosca pungitrice detta *Stomoxys calcitrans* (Ross) e le mosche (Donzello) possono trasmettere all'uomo e agli animali il germe, sebbene con diversa modalità.

Trambusti ammette che il latte (non bollito) di capra sia il veicolo per cui la malattia si trasmette con maggior frequenza.

Con la *siero-reazione* (Wright) si riconosce l'esistenza dell'infezione. Le agglutinine e le precipitine si trovano nel latte del malato come

nel sangue, per cui si è tratto profitto da questa proprietà agglutinante del latte per riconoscere l'esistenza della malattia nelle capre (Zammit).

Si è tentata la *vaccinazione* con le culture uccise per rendere immuni gli animali (capre).

Trambusti e Donzello iniziarono nel 1907 gli studi, dopo quelli infruttuosi di Wright e Eyre, per una *sieroterapia* della febbre mediterranea; il siero viene preparato dall'Istituto sieroterapico di Berna e viene usato da qualche tempo con una certa larghezza.

2. *Altri micrococchi.* — Non ricordiamo a questo posto le numerose pecie o varietà di cocchi, che furono descritte in non poche malattie infettive, perchè oggi esse non hanno più alcuna importanza eziologica, particolarmente dopo che fu meglio precisato il numero delle malattie da *virus* filtrabili, nelle quali occasionalmente si trovarono dei bacteri a forma di cocchi, ai quali si volle appunto attribuire un valore specifico.

Esistono dei *cocchi ad habitat intestinale e boccale*, che esplicano in qualche specie animale un'azione patogena. Così ad esempio il *micrococco dell'enterite* (Escherich, Marot, Thiercelin, Iouhad); il *micr. catarrale* (Kirchner-Pfeiffer); il *micr. della setticemia del coniglio* (Lucet); il *micr. psyttaci* (Wolff e Eberth).

Dubbia è l'azione di molti cocchi descritti dagli Autori con molti particolari e fra questi poniamo il *micr. decalvans*, e il *neoformans*.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

La bibliografia sui *cocchi* in genere e quella in particolare sugli *streptococchi* e *stafilococchi* è molto copiosa, per cui rimandiamo il lettore alle pubblicazioni monografiche, più sotto citate, che la contengono in gran parte.

NEISSER, *Die Staphylokokken*, in KOLLE e WASSERMANN, *Handbuch der Pathog. Mikroorganismen*, Jena 1912; v. LINGELSHEIM, *Streptokokken*, ibidem; GUERRINI, in LUSTIG, *Malattie infettive*, vol. I, Milano 1913.

Sulla *Botriomicosi:* RAVENNA, in LUSTIG, *Malattie infettive*, ecc., vol. I, pag. 514, Milano 1913 (contiene la bibliografia).

Sulle infezioni da *diplococco lanceolato:*

La bibliografia è oltremodo copiosa, per cui rimandiamo il lettore alle seguenti monografie, nelle quali sono ricordate le principali pubblicazioni.

BADUEL, *L'infezione diplococcica*, Firenze 1899.

KOLLE e WASSERMANN, *Handbuch der pathog. Mikroor.*, Jena 1911-14 (capitolo di Weichselbaum).

BANTI, nel primo volume (pag. 608) del LUSTIG, *Malattie infettive*, Milano, 1913-14.

PANE, *Sieroterapia. Atti del IX Congresso medicina interna*, Torino 1898,

RÖMER, *Handbuch der Serumtherapie* di WOLFF-EISNER, 1910.

Per il *diplococco della meningite*, vedi :

La bibliografia è raccolta nella monografia pubblicata dal COMBA nel vol. I, pag. 627, del LUSTIG, *Malattie infettive*, ecc., Milano 1913.

CERADINI, *Eziologia e patogenesi della meningite*, ecc., Milano 1909.

WEICHSELBAUM, nel KOLLE e WASSERMANN, *Handbuch der path. Mikroorg.* Jena 1911-1914.

Per il *cocco dell'osteomalacia* vedi :

MORPURGO, *R. Accademia dei Fisiocritici*, vol. XII, Siena 1900. — *Ziegler's Beiträge*, 1900. — *Studio sperimentale sull'osteomalacia e sulla rachitide*, Torino 1907.

STEFANELLI e LEVI, *Rivista critica di Clinica Medica*, Firenze 1908.

Intorno al *gonococco*, ricordiamo alcune pubblicazioni :

NEISSER, *Deutsch. med. Woch.*, 1882.

FINGER, *Die Syphilis und die venerische Krankheiten*, Wien 1901 (contiene la bibliografia fino al 1901).

NAKAO ABE, *idem.*, 1907, vol. 44 (contiene molta bibliografia sui mezzi di cultura).

VANNOD, *Centralbl. f. Bakter.*, vol. 44, 1907.

EYRE, *Lancet*, 1909.

KOCH, I., KOLLE e WASSERMANN, *Handbuch der path. Mikroorganismen*, 1912.

LUSTIG, *Malattie infettive*, ecc., 1913, vol. I, pag. 563.

Intorno al *melitense* vedi :

BRUCE, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, Paris 1893.

CARBONE, *Archivio per le scienze mediche*, 1904.

AXISA, *Centralbl. f. klinische Medizin*, 1905.

GABBI, *Febbre di Malta e febbre di Napoli*, Messina 1907.

EYRE nel KOLLE e WASSERMANN, 2.ª ediz., 1912-14.

TRAMBUSTI, *Febbre mediterranea*, Palermo, Reber, 1911 (contiene la bibliografia).

LUSTIG, *Malattie infettive*, Milano 1913, vol. I, a pag. 658.

NERI, *Rivista d'Igiene moderna*, gennaio 1914.

CAPITOLO II.

Bacilli anaerobi patogeni.

I più tipici rappresentanti degli anaerobi patogeni sono:

il b. del tetano;

il b. botulino;

il b. del carbonchio sintomatico;

i b. delle gangrene gazose:
- *b. perfringens*;
- *b. oedematis maligni* di Gohn e Sachs;
- *b. oedematis maligni* di Novy.

Questi microrganismi hanno alcune proprietà comuni, oltre quella dell'anaerobiosi, sono sporigeni, si colorano col metodo di Gram, fermentano attivamente gli idrati di carbonio e le sostanze proteiche, in genere con produzione di gas, fluidificano la gelatina.

Si coltivano con i metodi per gli anaerobi e cioè nel vuoto, o in un'atmosfera di gas indifferenti (azoto, idrogeno). Ma si coltivano anche nei comuni terreni di coltura, senza assoluta esclusione di ossigeno, purchè al terreno di coltura si aggiungano pezzetti di organi freschi (metodo di Tarozzi) o anche tessuti parenchimali triturati o ridotti in poltiglia e sterilizzati.

Queste specie son tutte, meno il b. botulino, molto diffuse nel mondo esterno, dove possono crescere in vita saprofitica; abbondano nel suolo ricco di materiali organici in decomposizione; e vivono anche, senza produrre fenomeni patologici, nell'intestino dell'uomo e degli animali. La loro azione patogena comincia quando vengano introdotti nei tessuti, attraverso soluzioni di continuo.

Il b. del tetano e il b. botulino non provocano fenomeni locali, ma bensì generali a carico del sistema nervoso; gli altri producono alterazioni locali, nel punto della loro penetrazione nell'organismo; le quali hanno tendenza a diffondersi (edema, enfisema, necrosi); contemporaneamente secernono anche essi sostanze tossiche di maggiore o minore attività generale.

I. — Bacillo del tetano.

1. *Caratteri morfologici e biologici.* — Il *b. del tetano*, detto anche *b. di Nicolaier o di Kitasato*, dal nome dei due autori che per i primi lo studiarono, è un microrganismo che, nelle colture giovani e nel pus delle ferite dei malati tetanici, si presenta sotto forma di bastoncini lunghi 2-4 μ e larghi 0,3-0,5 μ, isolati e sottili con estremità lievemente arrotondate, oppure sotto forma di filamenti non molto lunghi.

Nelle culture vecchie e qualche volta nel pus tetanico, si vedono forme contenenti *spore*, le quali sono rotonde, bottoniformi, situate all'estremità del bacillo, e lunghe 1-1,5 μ (fig. 32).

Le forme non sporulate del bacillo presentano movimenti lenti e flessuosi dovuti alle ciglia, movimenti che scompaiono coll'apparire delle spore. Queste si osservano in meno di due giorni nelle culture tenute a 30°, più tardi, 8-10 giorni, nelle culture tenute a temperature più basse.

Le spore si formano nell'organismo vivente e nei terreni artificiali

di cultura. Le spore al riparo della luce solare resistono al disseccamento.

Il sublimato all'1 °/₀₀ uccide le spore in poche ore, l'acido fenico al 5 °/₀ in 15 ore, il vapore acqueo a 100° in 5 minuti. Il b. del tetano si colora con i soliti colori di anilina; resiste al Gram.

Il bacillo del tetano cresce lentamente (in tre giorni) sulla *gelatina*, in modo non sempre caratteristico, e la liquefà del pari lentamente, con sviluppo di *gas*. Le colonie, che nascono nell'*agar* per infissione, sono assai più tipiche, e vi si formano filamenti biancogrigiastri irradiantisi, disposti perpendicolarmente al canale d'innesto: pure nell'agar lo sviluppo è accompagnato da formazione di bollicine di gas molto abbondanti. Cresce parimenti in altri terreni nutritivi, anche di reazione lievemente acida. Si sviluppa fra 15° e 43°. L'optimum di temperatura è 38°.



Fig. 32. — *Bacilli del tetano* con spore (da una cultura). 900 d.

Le culture del b. del tetano hanno un odore molto caratteristico, che ricorda quello del corno bruciato.

Il bacillo del tetano si trova, insieme con altri bacteri (simbiosi), nella terra degli orti, di giardino, dei campi, ecc., e nella polvere dei foraggi, nel terriccio in genere, negli stoppacci da cartucce, negli involucri di proiettili, nella gelatina che si vende in commercio. Per isolarlo dal terreno, cosa non sempre facile, si inocula una piccola quantità di terra infetta in una cavia e poi si isola il bacillo dal cadavere dell'animale.

Per ottenere culture pure di bacillo del tetano dal pus tetanico, si fanno con quest'ultimo culture anaerobiche in brodo a 38°. Dopo 5-6 giorni si scaldano queste culture a 100° per 2'-3'. La maggior parte dei germi vengono uccisi: rimangono inalterate le spore del tetano. Con questo materiale si fanno culture anaerobiche.

2. *Proprietà patogenetiche del bacillo del tetano.* — Il Carle ed il Rattone dimostrarono per i primi la natura infettiva del tetano traumatico: il Nicolaier provocò il tetano coll'inoculazione sotto cute di terra di giardino negli animali per natura sensibili all'agente infettivo, e trovò nel pus, formatosi al punto d'innesto, il bacillo, che poi dal Kitasato, venne ricavato in cultura pura, col metodo della coltivazione degli anaerobi.

Le forme cliniche prodotte nell'uomo e negli animali dal bacillo tetanigeno sono il cosidetto *tetano traumatico*, il *tetano dei neonati*, il *tetano puerperale*. Tutte queste malattie sono caratterizzate da con-

tratture toniche, dolorose, circoscritte da prima ad un gruppo di muscoli e che in seguito si diffondono gradualmente in tutto il corpo. Il tetano è sempre una malattia assai grave e assai spesso mortale (mortalità circa 88 %).

L'*infezione tetanica naturale* avviene mediante le spore, le quali penetrano nell'organismo nell'atto di un trauma qualsiasi, anche superficiale; quivi poi le spore si sviluppano in bacilli, ma questi non si diffondono poi nell'organismo.

Quasi tutti gli *animali* sono *sensibili* all'azione del bacillo del tetano: fra i più suscettibili si annoverano il cavallo, la cavia, il topo, il coniglio, la pecora; in minor grado lo sono l'uomo, il cane e il pollo. Inoculando *sotto cute* agli animali piccole dosi di culture giovani, si provoca un tetano con decorso lento, che il più delle volte guarisce spontaneamente. Con dosi maggiori di cultura, si ottengono naturalmente risultati diversi, secondo la virulenza dei microrganismi e la resistenza dell'animale. Merita menzione il fatto, che le spore difficilmente possono da sole attecchire nei tessuti normali, provvisti di tutti i mezzi umorali e cellulari di difesa; pare infatti che esse divengano facilmente preda dei leucociti, e, pur conservando a lungo la loro vitalità, siano impedite di germogliare. Vaillard, che ha bene illustrato questi rapporti, ha conosciuto che le spore, perchè possano attecchire, abbisognano di cause concomitanti, agenti sui fagociti e diminuenti l'attività di questi: tali cause possono essere rappresentate da un traumatismo, che leda la vitalità dei tessuti: oppure anche da infezioni miste di altri bacteri (stafilococchi, streptococchi), che distraggano a loro carico l'attività dei fagociti.

Un'altra causa di attecchimento delle spore è che esse non siano completamente prive di veleni tetanici, ma ne contengano aderenti quantità, anche piccole, aventi forse un'azione chemiotattica negativa sui fagociti. Infatti, i bacilli del tetano sono essenzialmente bacteri *tossici*, vale a dire che agiscono mediante veleni potenti, da loro secreti durante la loro vita (*esotossine*), paragonabili a quelli difterici. Tali *veleni* sono contenuti nelle culture e già Kund Faber, col filtrato di colture in brodo di bacilli del tetano, ottenne un liquido il quale, in piccole dosi, era capace di determinare negli animali recettivi gli stessi fenomeni, che provoca l'inoculazione di una cultura completa del bacillo di Nicolaier.

I bacilli del tetano adunque producono una *tossina* specifica, che non è stata ancora ottenuta allo stato puro, capace di determinare nell'uomo ed in alcuni animali il quadro dell'avvelenamento tetanico. Questa tossina è conosciuta col nome di *tetanospasmina*, e, dalla maggior parte degli autori, è ritenuta per una tossialbumina.

Oltre questo veleno, i bacilli del tetano ne producono un altro, che esercita una spiccata azione dissolvente sugli eritrociti, e che ha il nome di *tetanolisina.*

La tossina tetanica vera, o *tetanospasmina,* è straordinariamente sensibile verso gli agenti fisici e chimici e, perde sollecitamente una gran parte della sua tossicità primitiva.

La tossina tetanica, inoculata negli *animali ricettivi* (cavallo, cavia, capra, topo, coniglio), passa sollecitamente nel sangue, donde però ben presto scompare e, secondo Blumenthal, non è dato più di metterla in evidenza al primo apparire dei fenomeni tetanici. Si trova anche nel sistema nervoso centrale e periferico.

Vi è disparere fra gli autori, se si trovi nel liquido cerebro-spinale e nelle orine.

La tossina tetanica possiede un'azione elettiva per le cellule del sistema nervoso centrale, specialmente per il midollo spinale, ai cui centri essa viene trasportata per la via dei nervi (Meyer e Ransom Marie e Morax, Tiberti). Wassermann e Takaki dimostrarono, che, mescolando *in vitro* tossina tetanica e sostanza nervosa, il miscuglio perde ogni potere tossico, perchè appunto le cellule nervose hanno fissato la tossina, che non è più libera e capace di esplicare la sua azione. Però è stato visto nei conigli (Miyamoto), che talvolta la tossina tetanica può essere fissata da altri elementi cellulari, che non siano le cellule del sistema nervoso centrale. In questi casi, gli animali soccombono, senza presentare fenomeni tetanici (tetano senza tetano).

Le *lesioni delle cellule nervose,* riscontrate nei casi di tetano, non sono specifiche per questa malattia, ma si trovano altresì nelle intossicazioni di altra natura, ed in alcune infezioni. Esse consistono in spezzettamento e diffusione delle zolle cromatiche, vacuolizzazione delle cellule; talvolta la cellula è trasformata in un blocco omogeneo. Non sono infrequenti le alterazioni del nucleo. Il cilindrasse è granuloso, e assume intensamente le sostanze coloranti.

Secondo ricerche di diversi autori (Landsteiner e Botteri), la tossina tetanica ha la proprietà di legarsi con vari corpi lipoidi (protagone, lecitina, colesterina). Infatti i miscugli di tossina con queste sostanze hanno perduto gran parte dell'azione tossica; come confronto ricordiamo, che, secondo Kempner e Schepilewsky, anche la botulotossina può essere neutralizzata dai lipoidi. Landsteiner e Botteri, da questi fatti di affinità fra le tossine e i lipoidi arguiscono, che probabilmente, in molti casi, l'azione tossica di questi veleni consista nella scissione delle combinazioni lipo-proteiche del pro-

toplasma; e certo, il fatto, messo in evidenza da Wassermann e Takaki, della fissazione della tossina tetanica per parte della sostanza nervosa, che è come si sa, così ricca in lipoidi, trova in questi recenti dati di chimica biologica una parte almeno della sua spiegazione.

Per quanto si sia sempre affermato, che i bacilli del tetano non si diffondono oltre il punto in cui furono inoculati, e che soli a diffondersi sono i loro veleni, non mancano oggi reperti positivi del bacillo del tetano fuori del punto d'inoculazione.

I *bacilli del tetano furono trovati* nel midollo spinale, nel bulbo (Nicolaier, Haegler), nel liquido cerebro-spinale (Dor), nel sangue (Haegler, Belfanti e Pescarolo, Vanni e Giarrè), nella milza (Creite). Sperimentalmente Vaillard e Vincent ottennero esito positivo dalle culture, fatte seminando parti del cervello di una cavia morta di tetano. Vincent vide una specie di generalizzazione dell'infezione in cavie inoculate sottocute ed esposte ad alte temperature. In tali casi il bacillo si potè infatti coltivare dagli organi interni. Anche Oettingen e Zumpe ottennero spesso il bacillo del tetano dagli organi interni di topi, inoculati sotto cute. Tarozzi pure ha veduto, nei conigli specialmente, il passaggio in circolo dei bacilli e delle spore, dopo l'iniezione sottocutanea. Egli ritiene questo passaggio assai frequente nel tetano sperimentale: le spore si depositerebbero ben presto negli organi interni, a circolo capillare più lento, e potrebbero quindi essere di rado trovate nel sangue del cuore, con facilità invece, in vari visceri. Quivi le spore del tetano, previamente spogliate del potere tossico, resterebbero vive a lungo, per più di tre mesi e mezzo, e potrebbero poi, ricondotte in condizioni opportune di vita, rigenerare culture tossiche di bacilli tetanici. Secondo Tarozzi, le spore, depositate allo stato latente negli organi interni degli animali, potrebbero anche ridestarsi nella loro attività germinativa, durante la vita dell'animale, che le alberga, e generare un tetano, che il Tarozzi paragona al così detto *tetano reumatico*: quest'ultimo anzi non sarebbe altro che un tetano, dovuto al ridestarsi di spore latenti negli organi interni, ove sarebbero penetrate per vie diverse, anche molto tempo prima. Una condizione atta a favorire il ridestarsi della vitalità latente delle spore sarebbe la necrosi di parti di tessuto.

3. *Immunizzazione contro il tetano. Sieroterapia.* — Le prime *immunizzazioni* contro il tetano si devono al Behring ed al Kitasato, i quali vaccinarono gli animali col filtrato di culture di tetano, mescolato ad una soluzione all'1 °/₀ di tricloruro di iodio.

Brieger, Wassermann e Kitasato si valsero del metodo dell'atte-

nuazione delle culture per mezzo del brodo di timo, Vaillard adoperò culture, la cui tossicità era stata diminuita col riscaldamento. Roux e Vaillard si servirono di culture addizionate di soluzione jodo-jodurata.

Molte sostanze chimiche, che già *in vitro* distruggono il veleno tetanico, conferiscono agli animali una resistenza contro questa infezione (Behring, Roux, Tizzoni e Cattani).

Con la vaccinazione, che si pratica secondo diversi metodi, si produce una resistenza, non solo di fronte alla cultura vivente, ma anche verso i filtrati tossici del tetano. Dagli animali vaccinati si ricava *un siero antitossico* (Tizzoni e Cattani, Behring), atto a conferire una *immunità passiva:* esso dovrebbe avere, secondo alcuni, anche un potere curativo; ma la cosa, a nostro avviso, è tutt'altro che provata. In ogni modo per ottenere la guarigione dei casi gravi occorrerebbe un siero molto potente.

Abbiamo sopra accennato alla grande affinità, che la tossina tetanica ha per le cellule del sistema nervoso centrale: una delle principali conseguenze di questo fatto è la difficoltà di scindere, una volta avvenuta, la combinazione della tossina con le sostanze che costituiscono le cellule nervose; in altre parole la difficoltà di guarire il tetano. In ogni modo, l'uso dei mezzi terapeutici suaccennati non può produrre danno alcuno all'organismo. Invece come profilattico il siero antitetanico ha un'efficacia indiscutibile. Nell'ultima guerra la rigorosa disposizione di fare inoculazioni di siero antitetanico *in ogni ferito* ha reso nel nostro esercito i casi di tetano estremamente rari.

Infine ricorderemo, come non sia dimostrato, che, nelle intossicazioni da tetano, il siero di sangue acquisti una proprietà agglutinante sui bacilli specifici (Courmont e Jullien).

II. — Il bacillo botulino.

Il *botulismo* è un'infezione, dovuta all'ingestione di alimenti non freschi (carni conservate, insaccate, affumicate, ecc.) che contengono il *b. botulino* (v. Ermengen), bacterio, che, per i suoi caratteri morfologici, si avvicina al b. del carbonchio sintomatico e a quello dell'edema maligno.

Il b. botulino è anaerobio e sporigeno: mobile a mezzo di ciglia (da 4 a 8), esili, ondulate, periferiche. Il bacillo misura 4-9 μ in lunghezza, e 1,2 μ in larghezza. La spora è terminale; le estremità bacillari sono arrotondate, se si osservano facilmente. Non si sviluppa che in terreni di nutrizione alcalini alla temperatura di 18°-25°: non

tollera temperature più elevate; anche le spore non resistono a temperature superiori a 80°, e a questa temperatura vengono uccise in un'ora. Al riparo dalla luce, in ambiente umido, le spore restano vive per molto tempo.

Il bacillo botulino fluidifica la gelatina con abbondante sviluppo di gas, e produzione di acido butirrico, ed anche nel brodo glucosato cresce con formazione di gas: non coagula il latte e non induce scissione nel lattosio e nel saccarosio.

Non sembra molto diffuso in natura.

Il b. botulino è un bacterio tossico per eccellenza. Bastano piccole dosi di *tossina botulinica*, data per bocca, per provocare i fenomeni morbosi tipici a carico del sistema nervoso, e la morte negli animali. Dagli animali immunizzanti si ottiene un *siero antitossico.*

Il *bacillus foedans* (Klein), trovato in un'infezione da prosciutto avariato, assomiglia per i suoi effetti al botulino, ma se ne differenzia per molti caratteri, fra altri è asporigeno.

III. — Il bacillo del carbonchio sintomatico.

Il *carbonchio sintomatico,* detto volgarmente anche *acetone* o *forbicione*, è una malattia propria degli ovini e dei bovini giovani. Non è stato mai riscontrato nell'uomo. Si manifesta come una infiammazione maligna del tessuto sottocutaneo, che è infiltrato da una sierosità ricca di eritrociti e di bacilli, e di odore molto sgradevole. Essa non contiene che scarsissimi leucociti. La sottostante muscolatura diviene nerastra, enfisematosa e crepitante per la presenza di bollicine di gas. Le ghiandole linfatiche vicine sono tumefatte. Nel cavo peritoneale si ha un essudato sieroso contenente bacilli, che dopo la morte invadono il sangue.

Queste alterazioni hanno, a preferenza, sede nella coscia, nella spalla e nel petto degli animali colpiti. Il *bacillo del carbonchio sintomatico* fu trovato prima dal Bollinger e dal Feser, e studiato poi anche da altri (Arloing, Cornevin, Thomas e Kitasato, v. Hiber, Kitt). Si trova nel liquido sanguinolento dell'edema. È cigliato e mobile (in un ambiente privo di ossigeno); è grosso da 0,6 a 0,8 μ e lungo da 3 a 8 μ. Si presenta per lo più isolato; si dispone però anche in *filamenti*, sempre molto brevi (fig. 33).

Tanto nei liquidi naturali quanto nelle colture presenta facilmente forme di involuzione. Le spore, per lo più ellissoidi, si trovano quasi regolarmente ad un polo del bacillo, o nel mezzo di esso: le spore si formano nelle culture, e, negli animali, soltanto nel cadavere. Hanno una notevole resistenza e si conservano per anni.

Il materiale disseccato si conserva pure per anni, mentre le culture del bacillo asporigeno perdono facilmente, sotto l'azione degli agenti fisici, la loro virulenza.

Lo sviluppo di questo bacillo anaerobio avviene a 35°-38° nei soliti terreni di coltura, con produzione di gas.

Colle culture virulente, o sporigene o coll'edema emorragico, inoculate sotto cute alle cavie, ai topi, ai bovini, agli ovini ed a molti altri animali domestici, si provocano le alterazioni dianzi accennate, mentre negli organi interni del corpo non si verificano importanti alterazioni, salvo emorragie nel peritoneo e nella pleura.

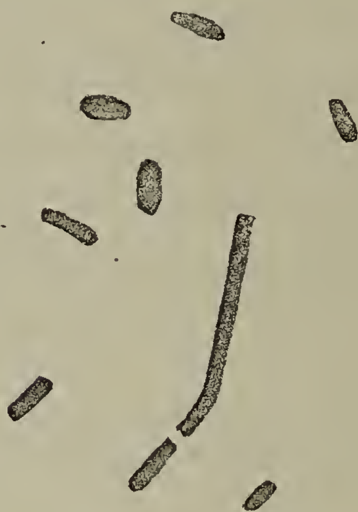


Fig. 33. — *Bacillo del carbonchio sintomatico* (da una cultura). Ingr. 900 d.

L'infezione naturale avviene per imbrattamento di ferite col terreno contenente il germe.

Il carbonchio sintomatico ha giovato molto allo studio dell'*immunità* e numerosi sono stati gli esperimenti, fatti allo scopo di vaccinare gli animali contro questa infezione.

I *veleni*, che si ricavano dalle culture in brodo per filtrazioneo riscaldate a 100°, non sono dotati di forte potere tossico, ma, inoculati direttamente nelle vene od alla base della coda, provocano una reazione generale, che rende immune l'animale da una successiva infezione con culture virulente del bacillo del carbonchio sintomatico (Arloing, Roux, Leclainché, Vallée).

Le *vaccinazioni preventive* si praticano col metodo Arloing, Cornevin e Thomas, con *due vaccini* di differente virulenza, i quali si preparano coll'essiccare a 30° i muscoli dell'animale infetto, contenente il virus, e umettandoli poi e riscaldandoli lentamente a 100°-104°, nel qual caso si ottiene il *vaccino più debole*, che è il primo ad essere iniettato, oppure a 85°-90° ottenendosi così il *vaccino più forte;* ambedue si presentano in forma di una fine polvere, che viene stemperata nell'acqua e poi iniettata nella coda o nell'orecchio dell'animale.

Si ottengono sicure immunizzazioni anche colle culture fortemente attenuate (Kitt). Dagli animali (conigli), che soccombettero per inoculazioni del bacillo, si ricavò un *siero* con valore preventivo; mentre i conigli vaccinati colle tossine, ricavate dalle culture di questo genere, dànno un siero, che, inoculato negli animali sani, conferisce loro una *immunità antitossica*.

Dal cavallo trattato con culture del b. del carbonchio sintomatico, Kitt ricavò un *siero* con proprietà immunizzanti.

Molti sono i bacilli anaerobi, che hanno uno o più caratteri identici a quelli del carbonchio sintomatico; ma non hanno potere patogenetico.

Fra questi ricorderemo il *b. butirrico* del Botkin, ed altre forme bacillari, che si trovano nel latte e dànno origine alla formazione di acido butirrico, come il *clostridium butyricum* (Prazmowski) ed altri.

IV. — Il bacillus perfringens.

Questo microrganismo, detto anche *b. phlegmonis emphysematosae* di *Fränkel* o *b. aerogenes capsulatus di Welch-Nuttal*, fu trovato da Veillon e Zuber in alcuni processi patologici, e venne sovra tutto studiato da E. Fränkel e considerato come l'agente principale del *flemmone gazoso* dell'uomo.

Gli studi bacteriologici, compiuti durante la recente guerra, hanno confermato il fatto, che una buona parte delle gangrene gazose, insorte come complicanze delle ferite di guerra, sono dovute all'azione di questo germe.

È un bacillo breve e tozzo, a estremità tagliate nette o arrotondate, spesso 1-1,2 μ, lungo 2-3 μ, immobile, non ciliato, provvisto di capsula che si colora con difficoltà. Resiste al Gram. Forma in agar colonie lenticolari, granulose, compatte, a contorno liscio e netto. Scompone i sustrati nutritivi, contenenti idrati di carbonio, dando origine a molto gas. Non forma spore nei comuni sustrati: è però capace di sporificare, e si trova in forma di spora nel mondo esterno. Nel brodo comune dà intorbidamento, seguìto da precoce flocculazione: la coltura diventa fortemente acida e odora di acido butirrico: si forma pure idrogeno solforato. Il latte viene coagulato in 12-24 ore con formazione di gas e di un coagulo compatto bucherellato.

La gelatina, il siero di sangue coagulato vengono peptonizzati.

Il germe è patogeno per la cavia, per il colombo, per il passero, poco o punto per gli altri animali. Inoculato nel sottocutaneo alla cavia, produce un tipico flemmone gassoso, con essudazione emorragica, raccolta di gas, distruzione muscolare. Nelle culture si riesce a dimostrare la formazione di una esotossina che attraversa candele non troppo fitte. I filtrati possiedono una duplice azione, emolitica e necrosante. Dal cavallo, trattato per via endovenosa colle colture del germe (Fasiani), o coi filtrati (Bull e Pritchett-Weinberg e Seguin) li ottengono sieri dotati di forte potere antitossico.

V. — Bacillo dell'edema maligno tipo Gohn e Sachs.

Nella definizione di b. dell'edema maligno esistono tuttora numerose controversie. Mancando lo stipite originario di Koch, germi anaerobi certamente diversi vennero chiamati *b. oedematis maligni.*

Esiste invece lo stipite del *vibrione settico* di Pasteur, che risultò identico al germe, che Gohn e Sachs descrissero col nome di b. dell'edema maligno. Questo germe è apparso agente non raro di gangrena gassosa dell'uomo sia in passato, sia durante la recente guerra.

È un bacillo più sottile del b. del carbonchio ematico, della lunghezza variabile da 3 a 15 μ e della larghezza di 0,6-1 μ: le sue estremità sono arrotondate: è provvisto di ciglia che si inseriscono lateralmente ed ai poli del corpo bacterico: è molto mobile negli essudati, di solito poco mobile in coltura. Ha una spiccata tendenza a formare filamenti, che si possono osservare anche in cultura, ma sono sopra tutto evidenti nelle sierose e nel sangue degli animali sperimentalmente infettati. Si colora coi colori basici di anilina: le culture giovani contengono germi Gram-positivi: è meno resistente al Gram del carbonchio ematico. È sporigeno, con spore situate all'estremità o nella parte mediana del bacillo: alla sporificazione precede un rigonfiamento del bacillo (forme a botte, a limone, a pera). Scompone i sustrati che contengono idrati di carbonio, formando molto gas. Forma in agar colonie filamentose, raggiate, sovente con prolungamenti nodosi. In brodo comune si sviluppa intorbidando: segue una precoce flocculazione con chiarificazione del liquido: la reazione diventa fortemente acida, l'odore butirrico. Non si forma mai idrogeno solforato. Fluidifica la gelatina. Il siero di sangue coagulato non viene attaccato da alcuni stipiti: altri stipiti sono capaci di determinare una lenta e debole peptonizzazione, che resta sempre limitata. Il latte è coagulato lentamente: il coagulo non viene peptonizzato. Non si produce in alcun sustrato gas fetido.

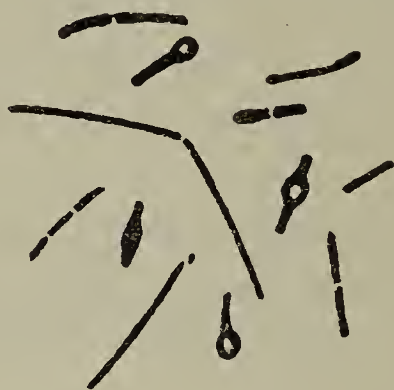


Fig. 34. — *Bacilli dell'edema maligno.* Preparato da una cultura. Filamenti e spore. 700 d.

È patogeno per tutti gli animali di laboratorio. Nella cavia per iniezione sottocutanea determina la formazione di un edema sieroso di color rosso vivo, che infiltra sottocutaneo e muscoli; si formano pure

gas in piccola quantità. I muscoli della regione appaiono di color rosso vivo o rosso cupo. L'odore della lesione non è mai fetido.

Il germe produce *in vitro* una *esotossina*. Mediante il trattamento del cavallo per via endovenosa colla coltura totale o coi filtrati si ottiene un *siero antitossico*.

VI. — Bacillo dell'edema maligno di Novy.

Trovato da Novy in un campione di caseina e accuratamente descritto, venne riconosciuto agente di gangrena gassosa dell'uomo soltanto durante la recente guerra (Fasiani). È probabile che sia identico ad altri anaerobi patogeni delle gangrene gassose, descritti recentemente con altro nome (*b. oedematiens di Weinberg e Seguin, b. bellonensis di Sacquepèe, b. der Gasoedem di Aschoff*).

È un bacillo spesso 1 μ circa, lungo 4-8 μ, a estremità arrotondate: alcuni stipiti formano bastoncini lunghi e flessuosi, incurvati in diversi modi, altri presentano bacilli più brevi e diritti. Forma spore ovali, prevalentemente paraterminali. È provvisto di numerose ciglia; è mobile negli essudati, di solito poco mobile o immobile in cultura. Resiste al metodo di Gram, se proviene da culture giovani. Forma in agar colonie, da prima filamentose, poi compatte, a contorno mammellonato e irto di brevi prolungamenti. Intorbida il brodo, producendo gas e floccula precocemente: la cultura ha odore butirrico; nelle prime ore ha anche odore di idrogeno solforato: la reazione diventa acida. Il latte viene coagulato lentamente, il coagulo non viene attaccato. La gelatina è fluidificata. Il siero di sangue coagulato non viene peptonizzato.

È patogeno per tutti gli animali di laboratorio. Inoculato sotto cute o nei muscoli della cavia, produce un esteso edema gelatinoso più o meno emorragico, ricco di bolle di gas: i muscoli divengono di color rosso cupo, di diminuita consistenza. Sulle sierose il germe si presenta isolato o a coppie, mai in forma filamentosa.

Produce *esotossine* molto attive. Il filtrato di colture in brodo, addizionato di un frammento di muscolo, uccide il passero in dose di 0,01 cmc. per iniezione intramuscolare (Fasiani). Weinberg e Seguin ottennero dal *b. oedematiens* una tossina, che uccide per iniezione endovenosa la cavia in dose di $^{1}/_{400}$ di cmc. Gli stessi autori ottennero dal cavallo *sieri antitossici*.

Nell'uomo appare essere la causa delle forme tossiche di gangrena gassosa, nelle quali prevalgono l'edema e i segni di grave intossicazione.

Nell'infezione umana i tre germi delle gangrene gassose, descritti in questo e nei precedenti paragrafi, si incontrano con frequenza, associati fra di loro e con altri germi aerobi ed anaerobi. La presenza di germi putrificanti conferisce alle lesioni, caratteristiche particolari. L'infezione naturale è legata al trasporto nei tessuti di terra o di materiale stercoraceo, in cui si trovano bacilli o spore. Per lo svolgersi dell'infezione ha particolare importanza la presenza di tessuti contusi, scarsamente irrorati, in via di necrobiosi.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

Sul *tetano*, ricordiamo alcuni lavori fondamentali:

CARLE e RATTONE, *Giornale della R. Acc. di Torino*, 1884.

NICOLAIER, *Deutsche Med. Woch.*, 1884.

ROSENBACH, *Arch. f. klin. Chirurgie*, 1886.

KITASATO, *Zeitschr. f. Hygiene*, 1889, 1891.

VAILLARD et VINCENT, *Annal. de l'Inst. Pasteur*, 1891.

VAILLARD et ROUGET, *Annal. de l'Inst. Pasteur*, 1892.

TIZZONI e i suoi collaboratori, *Memorie dell'Accademia delle scienze di Bologna*, 1891 e seg.

BEHRING e KITASATO, *Deutsche Med. Woch.*, 1890. — *Zeitschr. f. Hygiene*, 1892.

BEHRING e KOLLE, *Deutsche Med. Woch.*, 1896. — *Fortschr. der Medizin*, 1899.

BEHRING e RAMSON, *Deutsche Med. Woch.*, 1898 (tossina e antitossina del tetano.

NOCARD, *Recueil de méd. vetér.*, 1895.

ROUX e VAILLARD, *Annal. de l'Inst. Pasteur*, 1893.

COURMONT et DAYON, *Compt. rend. de la Société de Biologie*, 1897 (la tossina del tetano e le lesioni da essa prodotte).

MEYER e RANSOM, *Arch. f. exper. Path. und Pharmak.*, vol. XLIX.

MARIE e MORAX, *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1902-1903 (con bibliografia).

FIORI, *Infezioni gassose*, Bologna, L. Capelli, 1920.

TIBERTI, *Il tetano*, in LUSTIG, *Malattie infettive, ecc.*, vol. II, Milano 1914.

TAROZZI, *Centralbl. f. Bakt.*, 1906.

Sul *b. botulinus e sul botulismo*:

VAN ERMENGHEM, *Der bacillus botulinus und der Botulismus*, Jena, Fischer, 1912 (contiene molto bibliografia).

LEUCHS, *Bacillus botulinus*, Jena Fischer, 1912.

VAN ERMENGEM, *Zeitschr. f. Hygiene*, vol. 24.

GÜNTHER, *Arch. f. Hygiene*, vol. 28.

KEMPNER, *Deutsche Med. Woch.*, 1897, n. 32.

GALEOTTI e ZARDO, *Lo sperimentale*, 1902 (contiene tutta la bibliografia).

TIBERTI, *Lo sperimentale*, 1906.

TRAUTMANN, *Zeitschr. für Hyg.*, 1904.

TIBERTI, in LUSTIG, *Malattie infettive, ecc.*, Milano 1914.

Sul *b. del carbonchio sintomatico,* vedi:

SANFELICE, *Annali dell'Istituto d'igiene,* Roma 1892.

KITASATO, *Zeitschr. f. Hygiene,* vol. 8.

ROUX, *Annal. de l'Inst. Pasteur,* 1888.

KITT, *Monatschr. f. prakt. Thierheilkunde,* vol. 8 e 21, *Handbuch der pathog. Mikroorganismen,* di WASSERMANN e KOLLE, Jena 1910-1913.

LECLAINCHÉ et VALLÉÉ, *Ann. de l'Inst. Pasteur,* 1900.

LECLAINCHÉ et MOREL, *Ann. de l'Inst. Pasteur,* 1901.

Sui *bacilli della gangrena gazosa,* vedi:

PASTEUR, *Bullett. de l'Acad. méd.,* 1877-81.

ROUX et CHAMBERLAND, *Annal. de l'Inst. Pasteur,* 1887.

ROUX, *Annal. de l'Inst. Pasteur,* 1887.

SANFELICE, *Annali dell'Istituto d'igiene,* Roma 1892.

JENSEN, nel *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen* di KOLLE e WASSERMANN, Jena 1910-1913.

TIBERTI, in LUSTIG, *Malatttie infettive, ecc.,* Milano 1914.

FASIANI, *Lo Sperimentale,* 1918.

FIORI, *Archivio di chirurgia,* 1919.

CAPITOLO III.

Il bacillo del carbonchio.

Il carbonchio è una malattia infettiva acuta, febbrile, da gran tempo conosciuta: propria di alcuni animali (ruminanti, equini), ma a cui soggiace anche l'uomo.

Il sangue degli organismi infetti ha un colorito piceo, per cui la malattia viene anche chiamata *antrace.*

I medici dell'antichità definivano quale *carbonchio,* senza distinzione, tutte le infiammazioni circoscritte della pelle e del tessuto sottocutaneo, che si caratterizzano per la loro tendenza alla cancrena (pustola maligna, antrace, furuncoli, bubboni).

Il Morad ed il Fournier individualizzarono questa malattia, ne riconobbero per i primi la natura infettiva, e dimostrarono la possibilità della sua trasmissione all'uomo. Eillet e Gerlach dimostrarono la contagiosità del carbonchio, trasmettendolo anche col sangue infetto da animale ad animale. Il Rayer e il Davaine, verso la meta del secolo scorso, videro nel sangue dei malati, da poco estratto, alcuni parassiti, stabilirono l'identità eziologica del carbonchio dell'uomo con quello degli animali e dimostrarono *direttamente* la contagiosità di questa malattia.

Il Pollender, il Brauell e poi nuovamente il Davaine ampliarono e consolidarono le conoscenze su questa malattia e sul suo parassita:

il Pasteur illustrò, colle sue celebri ricerche, le proprietà del *bacillo del carbonchio* e finalmente riuscì a R. Koch di isolarlo e di coltivarlo su terreni nutritizi e di riprodurre la malattia sperimentalmente, coll'inoculazione di esso negli animali. Spetta al Cohn il merito di aver fatto conoscere molte proprietà morfologiche e biologiche di questo minorganismo.

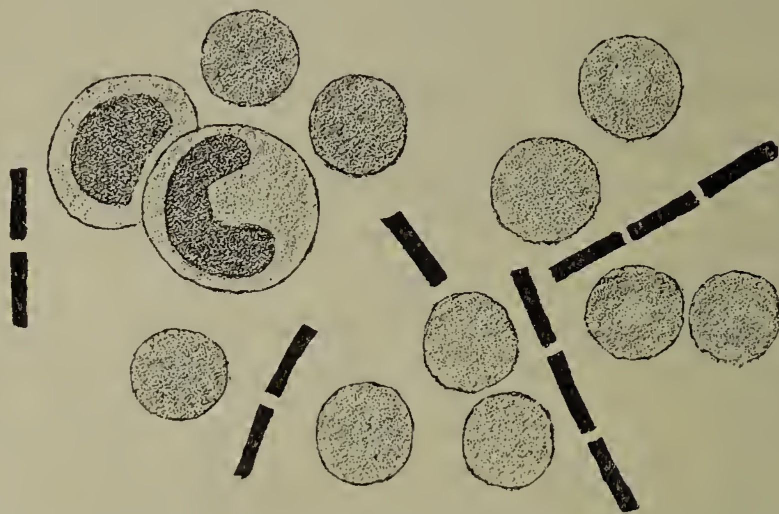


Fig. 35. — Sangue di cavia 36 ore dopo l'inoculazione del *bacillo del carbonchio*. Elementi morfologici del sangue (eritrociti e leucociti) e bacilli isolati o riuniti a filamenti. Ingr. 900 d.

Il carbonchio è malattia conosciuta e sparsa dovunque. Gli animali morti di carbonchio diffondono il germe, che colpisce di conseguenza anche l'uomo, che manipola pelli o cadaveri infetti. Il danno economico, che deriva da questa infezione, è notevole: secondo Chimera nel triennio 1906-1909 l'Italia ebbe un danno per quasi due milioni di lire per animali morti per carbonchio.



Fig. 36. — Sangue di cavia (preparato a secco), 36 ore dopo l'inoculazione del *bacillo del carbonchio*. Ingr. 350 d.



Fig. 37. — Sangue di cavia (preparato a secco), 36 ore dopo l'inoculazione del *bacillo del carbonchio*. Ingr. circa 600 d.

1. *Caratteri morfologici e biologici del bacillo del carbonchio.* — I *bacilli del carbonchio* presentano dimensioni variabili e aspetto diverso a seconda della loro provenienza (sangue, organi, colture, specie animale colpita). Nel *sangue* (fig. 35, 36 e 37) di animali carbonchiosi i singoli bacilli hanno una lunghezza da 3 a 9 μ, e uno spessore di

1-1,2 μ, con estremità talvolta rigonfiate e con la superficie di sezione che sembra leggermente depressa nel mezzo; essi si presentano talvolta isolati o formano catenelle di 2-3 microrganismi (disposizione a bastone di bambù). Nelle *culture* invece il bacillo del carbonchio si presenta in forma di lunghi filamenti (fig. 38) ondulati, flessuosi e che talvolta formano un intreccio molto fitto.

Nel *sangue* i bacilli, tanto se isolati, quanto se aggregati in corti filamenti, sono circondati da una *capsula*, di origine oscura, la quale manca di solito nei bacilli provenienti dalle culture. La capsula manca

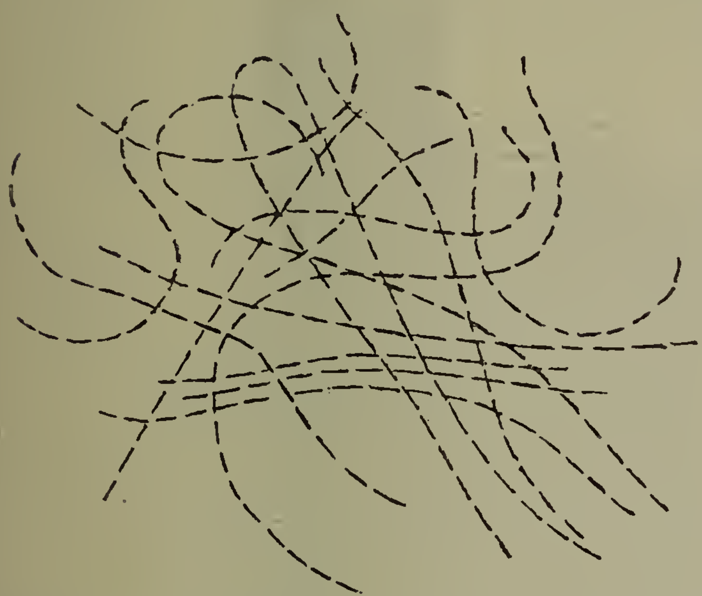


Fig. 38. — Preparato a secco da una cultura in agar del *bacillo del carbonchio*. Si vedono i bacilli disposti in filamenti. Ingr. 750 d.

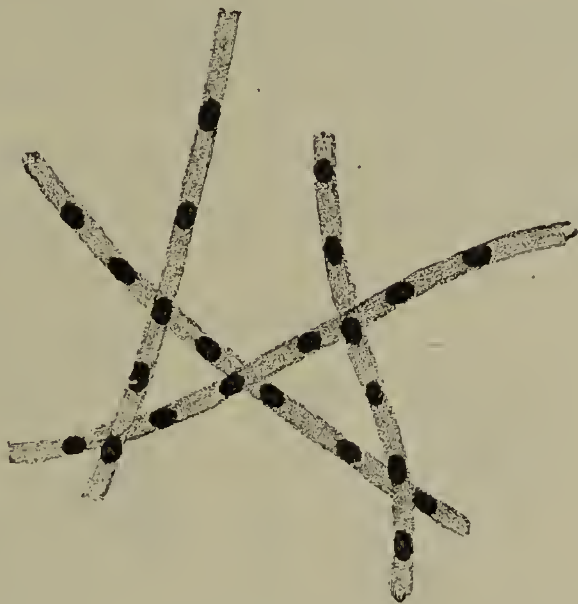


Fig. 39. — Filamenti del *bacillo del carbonchio* con spore (preparato a secco da una cultura). Ingr. 1200 d.

quando fanno difetto sostanze indispensabili alla sua produzione (Ottolenghi, Cenni).

I microrganismi del carbonchio si mettono bene in evidenza con i soliti metodi di *colorazione* (fucsina di Ziehl, tionina fenicata): essi resistono al Gram.

La *segmentazione* del bacillo si rende chiara con i colori d'anilina (violetto di genziana, o violetto di metile o azzurro di metile) e la decolorazione coll'alcool: la *capsula* si mette in evidenza con metodi speciali (metodo Ottolenghi, Mac Cohney).

I bacilli del carbonchio non sono dotati di *movimenti* propri.

Il loro *sviluppo* si può seguire benissimo al microscopio (in goccia pendente), ad una temperatura fra 20° e 40°, in presenza di ossigeno libero e in un adatto terreno di nutrizione.

Da prima si vede la moltiplicazione per *scissione* e la conseguente formazione di *filamenti*; poi, nell'interno dei singoli bacilli, si vede nascere un solo corpo ovale e molto refrangente, che è la *spora* (fig. 39), dotata di grande resistenza.

Le *spore si formano* a 37o-38° in un periodo di tempo tra 8 e 16 ore; solo in presenza di una grande quantità di ossigeno libero, giammai nell'assenza di questo. Nel corpo animale, nè durante la vita, nè subito dopo la morte, avviene la sporulazione. Mediante l'azione di agenti esterni (antisettici), si può rendere *asporigeno* il bacillo del carbonchio. Nel cadavere di un animale carbonchioso, esposto all'aria, si producono rapidamente le spore.

Le spore sono numerose nei filamenti, e dànno loro l'aspetto di un rosario. Esaurendosi il terreno nutritizio, il protoplasma della cellula madre si riduce grandemente, fino a che sparisce del tutto e rimangono le sole spore, le quali, riportate in un terreno nutritivo favorevole, germogliano in nuove forme bacillari. Le spore, specialmente se disseccate, sono molto resistenti e sopportano anche temperature superiori a 100°; non risentono neppure dell'azione dei soliti disinfettanti e di altri influssi esterni, e poco quella della luce solare. La colorazione delle spore si può fare con molti metodi speciali.



Fig. 40. — Forme degenerative del *bacillo del carbonchio* nel sangue di rana, 24 ore dopo l'inoculazione di una cultura di carbonchio nel sacco linfatico dorsale. Colorazione Gram. Ingrandito 900 d.

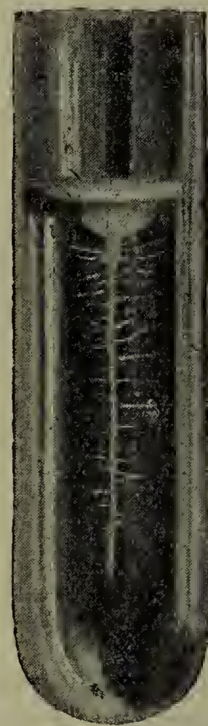


Fig. 41. — Cultura in gelatina al 1.° giorno di sviluppo del *bacillo del carbonchio*.

In un terreno di nutrizione poco adatto e ove manchi l'ossigeno, le spore non si formano, e i bacilli subiscono fasi di *involuzione,* nel qual caso acquistano forme irregolari e tozze.

Il bacillo del carbonchio è un *aerobio assoluto*, che vive naturalmente nei prodotti organici in decomposizione. Si sviluppa fra la temperatura di 16° e 45°, in tutti i soliti terreni artificiali di cultura neutri o leggermente alcalini.

L'isolamento del germe viene fatto dal sangue o dal succo dei tessuti che lo contengono.

Nelle culture in *gelatina*, attorno al canale d'infissione, si vedono dei sottili disegni a forma di barbe di piuma (fig. 41); dopo qualche giorno, la gelatina viene fluidificata e, al fondo del tubo, si scorge una massa biancastra, costituita da bacilli.

Sulla superficie della gelatina in scatole di vetro, nei primi giorni di sviluppo, si vedono colonie rigogliose, che a piccolo ingrandimento si presentano come un fine intreccio di filamenti (*caput Medusae*) (fig. 42).

Il bacillo del carbonchio si sviluppa molto bene sull'*agar* e sul *siero*

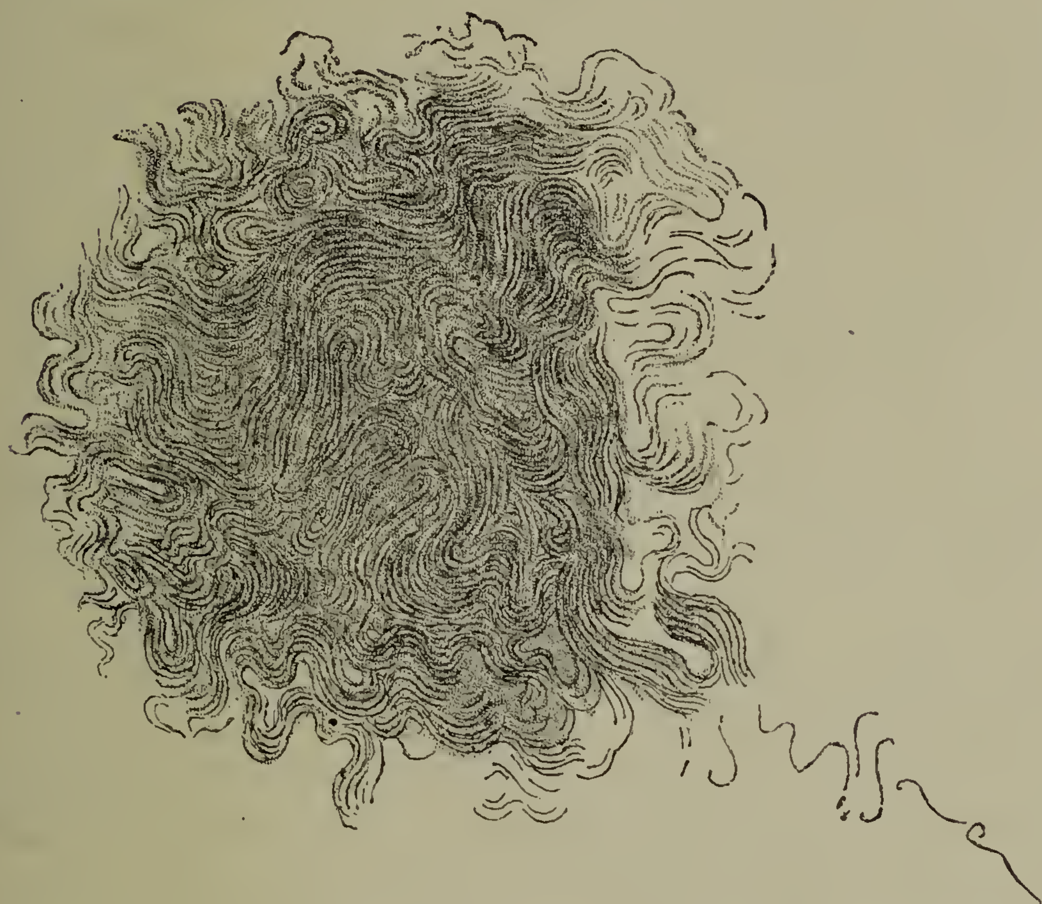


Fig. 42. — Colonia sueprficiale del *bacillo del carbonchio* (6.° giorno di sviluppo in *gelatina*). Ingr. 120 d.

di sangue, fluidificandolo lentamente, rapidamente nel latte; sulle *patate* cresce meno rigogliosamente.

Soltanto le culture contenenti spore si mantengono vive per molti mesi e perfino per anni; le altre muoiono presto, salvo quelle, in cui il microrganismo resta in un ambiente ricco di proteidi.

La *virulenza* del germe si conserva a lungo in culture a 15°, e nel sangue dell'animale infetto. Basta un milionesimo di goccia di sangue infetto. contenente bacilli, per uccidere un animale sano in 24 ore circa. L'influenza dell'ambiente sul germe è da tenersi in considerazione: le *temperature* oltre 50° lo uccidono in circa 30 minuti fino 1 ora, a 65° in 5 minuti, a 80° in 1 minuto, a 100° la morte è istantanea; l'*essiccamento* non uccide il germe. Il *succo gastrico* attenua o uccide in 15-20 minuti i bacilli asporigeni.

Il *latte di calce* agisce dopo molto tempo sulle forme sporigene: la calce, che s'impiega per la conciatura delle pelli, uccide le spore dopo circa 3 settimane.

La *luce* solare agisce dopo circa 16 ore sul sangue carbonchioso; se i germi sono sporigeni non bastano 100 ore.

L'*esaltamento della virulenza* si ottiene con passaggi ripetuti del germe attraverso animali ricettivi (cavia e topo), e anche refrattari all'infezione naturale (pollo, cane).

Dalle culture del carbonchio si ricava una *sostanza tossica*, la cui natura non è ben nota; si crede però che sia un'*albumosa* (Brieger, Fränkel). Nell'insieme le nostre conoscenze sulle *tossine* del bacillo del carbonchio sono ancora scarse e contradittorie, nonostante le più recenti ricerche.

Dal bacillo del carbonchio si è ricavato un *nucleo-proteide*, col quale si sono fatti sperimenti di vaccinazione sugli animali sensibili per il carbonchio (Tiberti ed altri).

2. *Le proprietà patogenetiche del bacillo del carbonchio, e la sua azione sui tessuti e sull'organismo.* — Gli *animali* si mostrano in condizioni naturali differentemente *sensibili* all'azione del carbonchio: particolarmente sensibili sono i topi, le cavie, i conigli, i bovini e gli ovini: fra questi ultimi però i montoni algerini sono più resistenti (Chauveau). Molto meno sensibile è il cavallo. I ratti sono spesso refrattari a questa malattia.

Il cane, la volpe, il maiale, il cinghiale, gli uccelli, salvo i rapaci, godono di una notevole *immunità* naturale contro il carbonchio. ed i pesci sono al tutto immuni.

Modificando, con vari espedienti, le condizioni di vita degli animali, che sono naturalmente quasi immuni verso il carbonchio, anch'essi possono perdere la loro naturale immunità o resistenza: così si possono rendere ricettivi a questa infezione i polli, tenendo per qualche tempo immerse le loro zampe nell'acqua fredda, oppure abbassando la temperatura del corpo mediante l'antipirina. Gibrier è riuscito a conferire il carbonchio alle rane, tenendole nell'acqua calda a 35°.

Nell'*uomo* si distinguono le seguenti *forme* di carbonchio ematico: la *pustola maligna*, l'*infezione gastro-intestinale*, la *polmonare*, e la *setticemia carbonchiosa primitiva*.

L'infezione naturale più comune è la pustola maligna. Questa è la conseguenza della penetrazione del germe, proveniente da materiale infetto, per mezzo della puntura d'insetti (mosche, tafani, stomossidi), o attraverso ferite della pelle. Oltre l'infezione cutanea, si ha quella polmonare, in seguito ad inalazione di spore, contenute nelle polveri

irritanti le mucose (malattia dei cenciaioli, dei cardatori di lana, ecc.). La forma intestinale, per ingestione di carni infette mal cotte, è più rara nell'uomo, mentre è la più frequente negli animali. I carnivori contraggono la malattia per ingestione di carne e sangue di animali ammalati carbonchiosi morti da molto tempo, quindi contenenti bacilli sporigeni.

Gli erbivori s'infettano con le spore, che sono contenute negli alimenti e che si sviluppano nell'intestino, formando bacilli che, passando negli spazi linfatici della mucosa, invadono poi tutto l'organismo. Solamente i bacilli asporigeni possono venir attenuati dal succo gastrico.

Il foraggio, l'acqua possono contenere i germi del carbonchio: l'umidità del terreno favorisce la loro conservazione. I materiali infetti, che si trovano nella profondità del terreno, vengono trasportati alla superficie per elevazione della falda acquea, o per opera di lombrichi o di certe lumache.

I germi si trovano sotto forma di spore nelle pelli, nella lana, nei peli degli animali morti. Possono diffondere i germi le feci degli animali infetti, e quelle dei cosidetti *portatori sani* dei bacilli o delle spore.

In *forma bacillare* troviamo i microrganismi del carbonchio nel contenuto della pustola maligna e nel sangue degli animali carbonchiosi.

I bacilli del carbonchio compaiono presto nel *sangue* degli animali malati. Se nel sangue circolante avvenga, all'inizio della malattia, una florida moltiplicazione di essi, è cosa ancor molto discussa; mentre è certo che in quel periodo si moltiplicano nella milza, nel fegato e nel polmone. Allorchè i prodotti dei bacilli si accumulano abbondantemente nel sangue, anche nelle ghiandole linfatiche e nel midollo delle ossa avviene un ricco sviluppo di bacilli.

Il bacillo del carbonchio determina alterazioni degli eritrociti (*poichilocitosi*) e, accumulandosi nei capillari, è causa di emorragie.

Negli ovini e nei bovini la malattia si manifesta con rilevanti alterazioni circolatorie e si riscontrano emorragie e infiltrazioni sierose emorragiche nel tessuto connettivo sottosieroso: le ghiandole linfatiche sono tumefatte, la milza è ingrossata e molle e il sangue di aspetto simile al catrame.

Nelle *infezioni sperimentali* la morte dell'animale (cavie, topi, montoni, capre, bovini, equini), avviene in un periodo di tempo che varia da uno a tre giorni.

Nel *punto d'infezione*, sotto la cute, vi è un edema diffuso, con pochi bacilli, i quali sono invece numerosi negli organi interni e nei capil-

lari sanguigni. Si ha febbre. Il *tumore di milza* è un fatto costante; così la reazione dei gangli linfatici della regione.

Per la *guarigione* naturale del carbonchio si vuole attribuire una grande importanza al processo di fagocitosi (fig. 22 e 23), che si svolgerebbe specialmente nella milza e nel fegato.

3. *Vaccinazioni e sieroterapia.* — Le *vaccinazioni* contro il carbonchio hanno trovato larga applicazione pratica.

Col metodo Pasteur si possono rendere immuni gli animali; e la *vaccinazione* si pratica dapprima colle *culture* attenuate per 24 giorni (vaccino debole) a 42°, e poi con quelle più virulente, tenute per 12 giorni a 42° (vaccino forte). L'immunità dura circa un anno, gli accidenti vaccinali non sono rilevanti.

Il Tiberti è riuscito ad immunizzare i conigli e le pecore contro il carbonchio mercè ripetute inoculazioni di *nucleoproteide* estratto dalle cellule bacteriche.

Col *siero* ricavato dagli animali (pecora) immunizzati, lo Sclavo e poi il Marchoux e altri intrapresero con successo la cura del carbonchio, e conferirono agli animali una immunità passiva. L'applicazione del siero Sclavo prese negli ultimi tempi un considerevole sviluppo; ed i risultati ottenuti nella terapia umana e animale sono veramente ottimi, particolarmente se il trattamento sieroterapico si fa a tempo.

4. *La diagnosi del carbonchio ematico ed i germi carbonchio-simili.* — La diagnosi bacteriologica del carbonchio non è difficile, quando si esamini il sangue, il succo splenico dei cadaveri e, nell'uomo, il liquido sieroso, che si ottiene dal tessuto, che circonda la pustola maligna. Nei cadaveri un po' vecchi sopravvengono fatti putrefattivi, per cui si trovano negli organi e nel sangue bacteri della putrefazione ed altre forme, anche non patogene, che possono scambiarsi col b. del carbonchio.

I processi putrefattivi dei tessuti, nei quali si trovano i bacilli del carbonchio, possono influire sulla morfologia di questi, e particolarmente sulla loro colorabilità, tranne che sulla capsula, la quale resiste anche alla putrefazione. Ma questa osservazione ha un valore relativo per la diagnosi, perchè la capsula non è una formazione, che si possa sempre mettere in evidenza.

Il bacillo del carbonchio si può scambiare col non patogeno *bacillus subtilis* (del fieno), poichè questi due microrganismi hanno comuni alcuni caratteri morfologici e biologici; può anche confondersi con il *b. dell'edema maligno.*

Vennero descritti alcuni altri bacilli, che sono semplici varietà del bacillo del carbonchio: varietà prodottesi per speciali condizioni in

cui visse il microrganismo del carbonchio. Inoltre ricorderemo il *b. anthracoides* (Hueppe e Wood), il *b. pseudoanthracis* (Burri) e il *b. anthracis similis* (Mac Farland), che sono forme rare, e che non hanno caratteri patogenetici spiccati nè per l'uomo, nè per gli animali (Ottolenghi).

Per la diagnosi del carbonchio si ricorre anche all'inoculazione di piccole quantità del materiale sospetto (sangue, organi) negli animali recettivi. La *sierodiagnosi* non dà buoni risultati. Si usa anche la così detta *termoprecipitazione* di Ascoli.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

Intorno al *carbonchio* vedi:

ROGER, *Charbon, Traité de méd.*, Paris 1881, vol. I.

ZUELZER, *Milzbrand, Realencyclopaedie,* II ediz., vol. I (è considerata la parte storica).

KOKANYI, *Specielle Phatologie u. Therapie,* Wien 1897. In questa monografia trovansi ricordati o riassunti quasi tutti i lavori pubblicati sull'eziologia e sulla patogenesi del carbonchio fino all'anno 1897.

KOLLE und WASSERMANN, *Handbuch der pathog. Mikroorganismen*, Jena 1912-1914.

LUSTIG, *Malattie infettive*, Milano 1914 (pag. 224, vol. II).

OTTOLENGHI, *R. Accademia dei fisiocritici*, 1910, 1911.

Sulla *sieroterapia del carbonchio*, vedi:

SCLAVO, *Sieroterapia del carbonchio* (bibliografia completa) nel LUSTIG, *Malattie infettive*, vol. II, 1914, pag. 225.

CAPITOLO IV.

Bacilli delle infezioni intestinali.

I. — Generalità sul gruppo dei bacilli intestinali.

Riuniamo in un solo capitolo, che chiameremo dei *bacilli delle infezioni intestinali*, un certo numero di microrganismi, in parte ospiti innocui, in parte patogeni, i quali hanno caratteri comuni, tanto che, piuttosto che specie diverse di un medesimo ordine, si possono considerare come varietà di una o di due grandi famiglie.

Sulla complessa sistematica di questi germi regna ancora una grande oscurità e poca uniformità di vedute: si può quasi dire, che ogni autore, che si è occupato di questo argomento, ha idee proprie e personali.

I tipi principali furono dapprima descritti come specie assoluta-

mente separate e distinte, poi, a poco a poco, si sono constatate somiglianze essenziali fra l'una e l'altra specie, e infine, il che è anche più importante, si sono trovate numerosissime varietà intermedie, in modo che si è potuto stabilire come una certa continuità (Marrassini, Galeotti) nelle variazioni fra un tipo e l'altro.

Caratteri culturali differenziali del gruppo dei bacilli intestinali.

	Latte	Agar Drigalski-Conradi	Agar Endo	Agar glucosato al rosso neutro	Liquido di Petruschky	Liquido di Barsickow al glucosio
b. coli	coagula	colonie rosse	colonie rosse	scoloramento fluorescenza gas	acidificazione forte intorbidamento	acidificazione e coagulazione
b. paratifici	non coagula	colonie azzurre	colonie scolorate	scoloramento fluorescenza gas	*A*) acidificazione costante; *B*) acidificazione e poi alcalinità	acidificazione e coagulazione
b. tifogeno	non coagula	colonie azzurre	colonie scolorate	inalterato	debole acidificazione	acidificazione e coagulazione
b. faecalis alcaligenes	non coagula	colonie azzurre	colonie scolorate	inalterato	alcalinità	alcalinità
b. dissenterici	non coagula	colonie azzurre	colonie scolorate	inalterato	debole acidificazione	acidificazione senza coagulaz.

I caratteri comuni di tutto il gruppo dei bacteri intestinali sono:
forme di bastoncini tozzi o di coccobacilli;
sono asporigeni;
si sviluppano anche a temperature piuttosto basse (15°-25°).
non fluidificano la gelatina;
non si colorano col metodo di Gram;
sono eccellenti antigeni per la produzione di agglutinine e di bacteriolisine.

Il gruppo poi si può suddividere, tenendo conto della motilità pro-

pria. determinata da un carattere morfologico fondamentale. che è la presenza o no di ciglia [1]), in due sottogruppi:

I. sottogruppo: *bacteri mobili*: *b. coli*- *b. paratifici*- *b. tifogeno*- *b. alcaligenes*;

II. sottogruppo: *bacteri immobili*: *b. dissenterici*.

I vari *tipi* di ambedue questi sottogruppi si distinguono poi tra di loro per molti caratteri colturali e biologici e cioè per il loro comportamento su determinati terreni di coltura, e per le loro funzioni fermentative rispetto a certi aminoacidi e ai vari idrati di carbonio.

I terreni di coltura specifici, che si usano in questo genere di ricerche sono:

l'agar di Drigalski e Conradi; l'agar di Endo, l'agar al rosso neutro, l'agar all'acetato di piombo, l'agar al verde malachite di Lentz e Tietz, l'agar e il brodo al verde brillante, i terreni alla Barsiekoff, il liquido di Petruschky e molti altri [2]).

Dei poteri di scissione degli aminoacidi i più conosciuti sono la decomposizione del triptofano con produzione d'indolo, la quale si crede caratteristica per certe varietà, e la produzione dell'acido solfidrico dalla cistina.

La fermentazione degli idrati di carbonio, e di sostanze analoghe. conduce alla formazione di svariati composti, fra cui diversi acidi organici e anidride carbonica. Infine un altro dato di notevole importanza è la coagulazione del latte, che alcuni stipiti producono, altri no.

A questi caratteri biologici dei diversi tipi si è data e si dà molta importanza diagnostica, poichè è certo, che, dal punto di vista curativo e profilattico, è veramente necessario distinguere un tifo o un paratifo, da un coli o da un alcaligeno.

Si può dire anche che, per i risultati pratici, in generale si riesce in questa distinzione, ma quando poi si voglia giungere ad una più precisa e sottile separazione delle diverse varietà di ogni tipo, si incontrano serie difficoltà, poichè, come si è detto più sopra. esistono sempre varietà intermedie, o forme di passaggio fra un tipo

---

[1]) Si noti che neppure su questo carattere differenziale vi è uniformità assoluta d'opinioni, poichè alcuni pochi autori hanno descritto specie dissenteriche mobili e forse fornite di ciglia. Inoltre bisogna ricordare, che questo carattere è di difficile apprezzamento, poichè tutti i germi, di cui trattiamo, essendo assai piccoli, sono soggetti a vivi movimenti browniani, ed è possibile confondere questi con i movimenti veri, attivi, di traslazione propria, dei bacteri forniti di ciglia.

[2]) Non potendo dilungarci sulla costituzione di questi terreni di coltura, rimandiamo il lettore ai trattati di tecnica bacteriologica.

e l'altro. È da notare anche, che le proprietà biologiche fermentative non sono costanti e che una varietà, che prima non attaccava un idrato di carbonio, si può abituare ad attaccarla. Anche per la scissione del triptofano si può dire lo stesso e varietà non indoligene possono diventarlo e viceversa.

È necessario dunque considerare con una certa riserva il valore diagnostico, assegnato a tutti i suddetti caratteri.

Se poi dallo studio di queste proprietà culturali biologiche, passiamo allo studio della proprietà di funzionare da antigeni, vediamo che ora comincia una netta distinzione e che, in condizioni adatte, vi è una grande specificità nelle relazioni fra antigeni ed anticorpi, così che, con le reazioni sierologiche (agglutinazione, bacteriolisi, deviazione del complemento), si possono individuare le varietà anche più vicine tra loro, varietà che hanno identici caratteri culturali e di fermentazioni. E ciò ha la maggiore importanza, poichè, quando si è ricavato un germe da un infermo e se ne sono riconosciute le proprietà patogene, poco vale stabilire, se, per i suoi poteri fermentativi, esso si avvicini al b. coli o se ne allontani, se si debba considerare come un paratifo classico A o B o come un paratifo anormale o intermedio, se sia un dissenterico Shiga-Kruse,o un dissenterico Flexner o un paradissenterico, ciò che interessa sono le sue proprietà morbigene e immunitarie, che lo individualizzano dal punto di vista eziologico.

Se si pensa che germi somigliantissimi tra loro, ma diversi per la loro intima costituzione di antigeni, possono produrre malattie identiche clinicamente, ma differenti per la squisita specificità dello stato immunitario, ci possiamo spiegare certi fatti importanti nella patologia, come il ripetersi, nello stesso individuo, della stessa malattia, non ostante l'immunità che si era prodotta la prima volta; la mancanza di sieroreazioni positive in certi casi pure clinicamente ben diagnosticati, quando si usi per antigeno una varietà bacterica generica; il parziale insuccesso delle vaccinazioni, usando un vaccino costituito da una sola varietà, che non può proteggere contro germi di altre varietà.

Torniamo adesso e fermiamoci alquanto al primo sottogruppo, mentre del secondo sottogruppo tratteremo nel sesto paragrafo di questo capitolo.

Il primo sottogruppo contiene i seguenti tipi:

b. coli;

b. paratyphi B;

b. paratyphi A;

b. typhi;

b. faecalis alcaligenesi.

Fra questi tipi, come è stato ripetutamente detto, si possono sempre trovare varietà intermedie che, disposte acconciamente, stabiliscono una certa continuità, nel modo con cui le proprietà biologiche fondamentali del sottogruppo (mobilità, potere fermentativo e produzione di acidi, produzione d'indolo, coagulazione del latte) aumentano o diminuiscono.

Ciò è stato rappresentato da Galeotti nello schema della fig. 43.

In essa le linee verticali rappresentano le diverse varietà dei quattro tipi; varietà che sono più numerose e meglio conosciute per il coli e per il paratifo, che non per il tifo e per l'alcaligenes. Delle zone oriz-

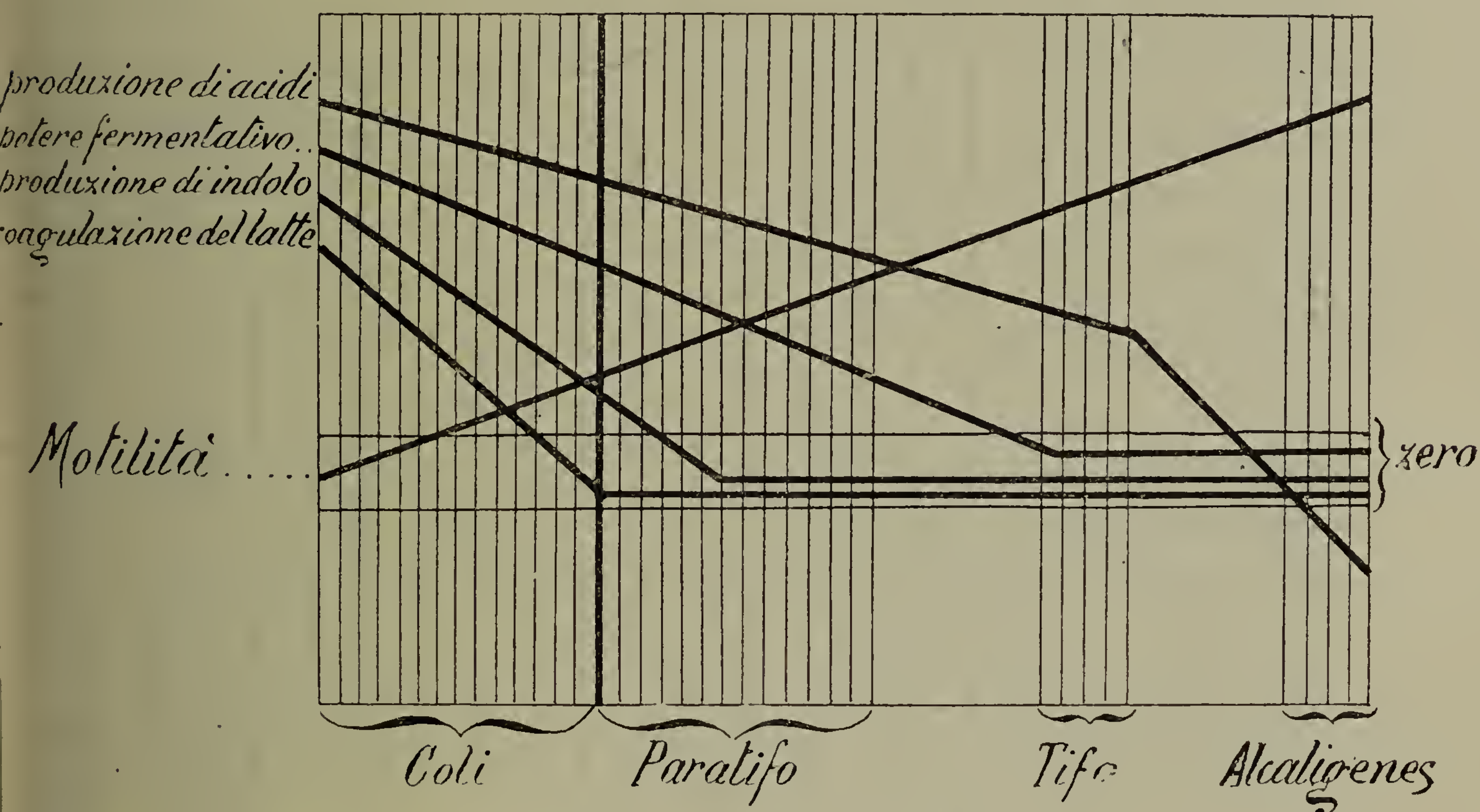


Fig. 43. — Schema rappresentante la variabilità di alcuni caratteri biologici per i principali stipiti del gruppo tifo paratifo coli-alcaligenes.

zontali, nella superiore si trovano le proprietà positive, varianti da stipite a stipite; la zona media corrisponde allo zero e rappresenta la mancanza di queste proprietà; nella zona inferiore si trova segnata la proprietà dell'alcaligenes inversa alla produzione di acidi.

La produzione di acidi è massima per i coli e diminuisce per i paratifi e ancor più per gli stipiti tifici.

Il potere fermentativo sugli idrati di carbonio, massimo per i coli diminuisce negli stipiti paratifici e si annulla per i b. del tifo e per gli alcaligeni.

La produzione di indolo scende rapidamente dai coli al paratifo e si annulla nel maggior numero degli stipiti del paratifo.

La coagulazione del latte si arresta agli stipiti coli.

La motilità sale continuamente dal coli, di cui alcuni stipiti sono immobili, fino agli alcaligeni.

S'intende che questo schema ha solo il valore di una rappresentazione grafica e non ha alcun significato quantitativo.

Lo studio del potere fermentativo degli idrati di carbonio ha assunto oggi una grande importanza, non solo per il gruppo dei bacilli intestinali, ma anche per altri bacteri. In tutti i lavori di sistematica e di diagnostica bacterica si trovano grandi tabelle, nelle quali,



Fig. 44. — Schema rappresentante le proprietà fermentatrici di vari stipiti di b. coli e di b. paratifici su differenti idrati di carbonio.

accanto ad ogni specie, si indica se essa produce acidi e gas (CO_2) in terreni di coltura addizionati degli idrati di carbonio suddetti.

Insieme a veri idrati di carbonio si adoperano anche altre sostanze ad essi vicine, cosicchè tutta la serie in uso comprende alcooli polivalenti, pentosi, esosi, polisaccaridi e glucosidi. Tali sostanze sono diversamente attaccate, ma la diversa attaccabilità non corrisponde ad alcun carattere chimico.

Nel sottogruppo, che abbiamo adesso in esame, i tipi tifo e alcali-

genes e le loro varietà non hanno, come si è visto, potere fermentativo e perciò li lasciamo da parte.

Per i fermentatori delle grandi categorie coli e paratifo le sostanze suddette, a seconda della maggiore o minore facilità, con cui sono scisse, si possono disporre nella seguente serie, in cui si va dal più facilmente attaccabile che è il glucosio al meno attaccabile, che è l'amigdalina: glucosio, levulosio, mannite, maltosio, arabinosio, sorbite, isodulcite, dulcite, glicerina, salicina, destrina, eritrite, raffinosio, saccarosio, inosite, adonite, inulina, amigdalina.

In questo riguardo Galeotti ha costruito lo schema rappresentato nella fig. 44.

In essa le zone orizzontali corrispondono alle varie sostanze esposte nella serie sovraccennata. Le linee verticali corrispondono invece a vari stipiti di coli e di paratifi, e si estendono per ciascuno stipite alle sostanze, che lo stipite stesso è capace di fermentare.

Si è cercato di disporre gli stipiti secondo la loro attività fermentatrice in ordine discendente, a partire dal *b. oxytocus perniciosus* di Wyssokowitch, che fermenta tutti gli idrati di carbonio fino al paratifo n. 250 che ne fermenta solo quattro.

Gli apici delle linee verticali (per quanto spesso interrotte) disegnano una curva, che fa vedere, come l'attività fermentatrice complessiva dei tipi coli-paratifo, possa variare da uno stipite all'altro a partire dal coli verso il paratifo B e il paratifo A.

Il comportamento verso il lattosio divide tutto questo gruppo di stipiti in due campi: uno dei *fermentatori*, che comprende i coli e alcuni paratifi, l'altro dei *non fermentatori* comprendente tutti gli altri paratifi.

II. — Bacterium coli.

Questo microrganismo ospite, abituale dell'intestino dell'uomo e degli animali fu per la prima volta trovato e studiato dall'Escherich nell'intestino dei lattanti; l'Emmerich ritenne a torto ch'esso fosse la causa del colera asiatico, da lui studiato a Napoli, e lo denominò *bacterio napoletano*; il Passet lo scoprì nel pus di qualche ascesso, e perciò lo disse *bacillus pyogenes foetidus*.

Di queste antiche denominazioni solo la prima è rimasta come designazione del tipo; numerosissimi poi, come ora vedremo, sono i nomi con i quali si sono volute indicare le diverse varietà. Fra i primi in Italia, che studiarono le proprietà biologiche del coli, va ricordato il Pane.

1. *Caratteri morfologici e biologici.* — I caratteri comuni a tutti gli stipiti del tipo *b. coli* sono i seguenti:

Bacillo corto (0,4-0,7 × 1-3 μ), ad estremità arrotondate, mobile, provvisto di ciglia ondulate, le quali hanno caratteri morfologici tanto variabili, che, in base al numero e alla disposizione di esse, si volle stabilire una classificazione di alcune varietà del *bacterium coli commune* (Gordon). Forma talvolta *filamenti*, non ha spore; è un anaerobio facoltativo.

È discretamente resistente agli agenti esterni, ai disinfettanti e al disseccamento: si colora coi colori basici di anilina; non si colora col metodo del Gram. Si sviluppa bene nei comuni terreni nutritivi, e le culture esalano un odore fecaloide, caratteristico. In brodo cresce

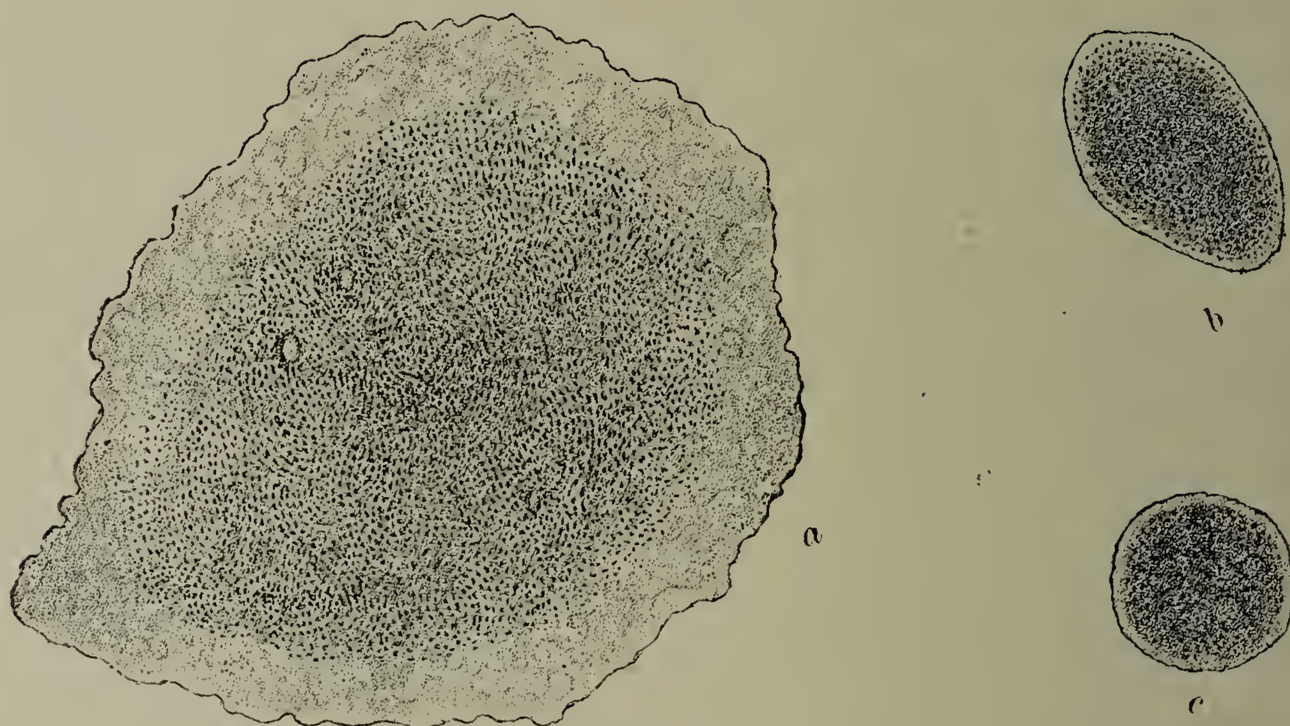


Fig. 45. — *a*, colonia superficiale del *bacterium coli commune* (in gelatina), *b* e *c*, colonie profonde. Ingr. 150 d. (secondo Lustig).

rapidamente, intorbidandolo e forma molto spesso alla superficie del liquido una pellicola grigiastra, costituita da un gran numero di microbi. Non fluidifica la *gelatina* e vi si sviluppa, formando negli strati superficiali, colonie grandi, estese, piatte, con bordi dentati che crescono rapidamente, sono trasparenti, e, a occhio nudo, presentano un aspetto madreperlaceo. Le colonie profonde sono piccole, giallognole, rotonde od ovali, granulose (fig. 45). Le *culture* per infissione in gelatina sono a chiodo, con un bottone piatto, che rapidamente si estende sullo strato superiore del terreno (fig. 46).

Cresce anche sull'*agar* e sulle patate, formando uno strato superficiale rigoglioso, giallo-bruno.

Nel latte si sviluppa assai bene, coagulandolo e producendo indolo.

Il suo comportamento sui terreni specifici colorati, appare dalla tabella a pag. 400 e le principali proprietà fermentatrici sugli idrati

di carbonio si possono vedere nello schema della fig. 44. Ricordiamo poi particolarmente che il *b. coli* è un attivo fermentatore del lattosio.

2. *Varietà del b. coli.* — L'esistenza di numerose varietà di *b. coli* fu constatata fino dai primi tempi, in cui si cominciò a studiare più intimamente questo microrganismo, e si trovarono nomi diversi per ciascuna varietà. Di tali nomi ricordiamo solo i principali:

Bacillus coli communis (Escherisch) — *b. coli aerogenes* (Lesulke) — *b. coli mutabilis* (Menini) — *b. coli-like* (Norman-Hall) — *b. acidi lactici* (Hueppe) — *b. paraentericus* (Castellani) — *b. pseudocoli* (Castellani) — *b. coli immobilis* (Durham) — *b. cloacae* (Jordan) — *b. asiaticus I e II* (Castellani) — *b. columbensis* (Castellani) — *b. oxytocus* (Wyssokowitch).

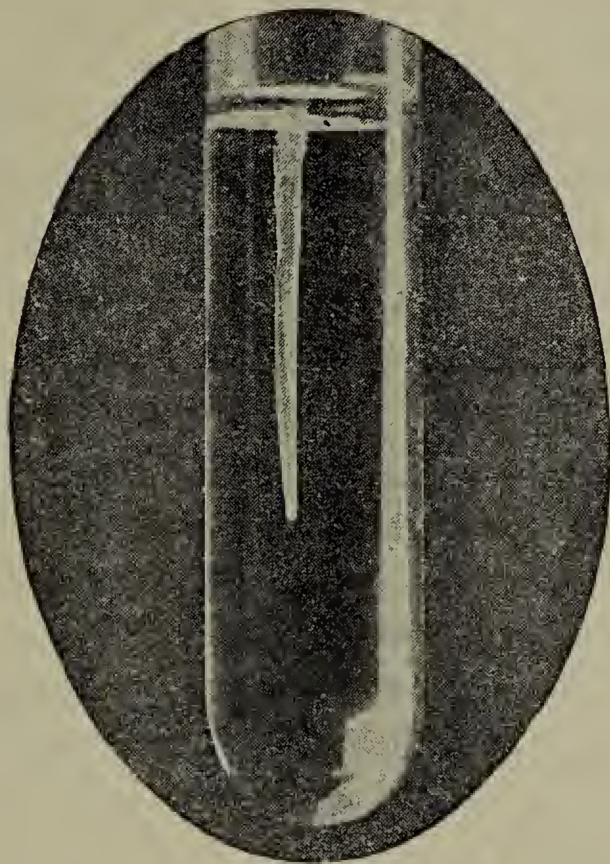


Fig. 46. — Cultura del *b. coli* per infissione in gelatina, nel settimo giorno di sviluppo (secondo Lustig).

Le distinzioni tra una specie e l'altra si fondano sovratutto sulla capacità di fermentare i diversi idrati di carbonio, e anche sulle reazioni di agglutinazione specifica, reazioni che però, secondo un recente lavoro di Ninni, non avrebbero il valore, che altri autori hanno loro assegnato e che è così decisivo per i microrganismi dei tipo tifo e paratifo.

Il numero delle varietà studiate si accrebbe ancora del molto con i lavori del Castellani sulla flora intestinale dell'uomo sano e malato nei tropici. Egli concluse, che ogni individuo alberga nel suo intestino molte e diverse varietà del b. coli.

Di queste, da soli 11 individui, ne ricavò 114. Il lavoro del Castellani fu in Italia proseguito da Azzi, che, sempre con i metodi delle fermentazioni e delle agglutinazioni, distinse altre 43 varietà.

Se poi queste varietà siano stabili, o rappresentino la conseguenza di cambiamenti temporanei, dovuti a differenze dell'ambiente, non è ancora deciso. Alcuni affermano che tanto le proprietà di fermentazione, quanto quelle di agglutinazione, si possono modificare per adattamento, altri invece non credono possibile, che si possano mai ricondurre ad una completa eguaglianza, varietà che presentano profonde diversità di poteri biochimici, quali si vedono sussistere fra alcuni stipiti di b. coli.

3. *Infezioni sperimentali. Azione patogena nell'uomo.* — Il *b. coli* presenta un differente *grado di virulenza*, a seconda della sua origine: ma da quale causa dipenda questo fenomeno non è ben chiaro. In tutti i casi la virulenza aumenta, fino ad un certo limite, col ripetuto passaggio del microrganismo attraverso animali sensibili alla sua azione.

L'iniezione di culture virulente nella *cavità peritoneale* di alcuni animali (topo, coniglio, cavia) provoca una peritonite essudativa, fibrinosa, o purulenta, seguita da morte in pochi giorni. I bacilli si trovano, oltrechè nell'essudato, anche nel sangue. I loro *prodotti tossici* (tossine) hanno eguali effetti sugli animali; ed anche per azione di questi veleni soltanto si può determinare un'enterite.

L'iniezione nelle *rene* di grandi quantità di cultura produce rapidamente la morte: sotto la *cute* il bacillo dà luogo ad ascessi.

Non è ancora sufficientemente dimostrata la possibilità di un'infezione sperimentale col bacillo in parola, per le *vie digerenti*.

Nell'*uomo* l'azione patogena del b. coli si manifesta negli organi, nei quali questo germe vive normalmente: e precisamente nel tubo digerente e nei sistemi vicini, come le vie biliari, quelle genito-urinarie, in alcune sierose (peritoneo, ecc.). Nell'eziologia delle gastroenteriti infantili (*cholera infantum*) il b. coli ha una parte importante se non la principale. Di origine colibacillare sono le enterocoliti. almeno in alcuni casi.

Si può dire in generale, che, quando la mucosa intestinale sia lesa per varie cause, anche superficialmente, e in specie quando vi sia un ristagno di masse fecali, o un disturbo circolatorio locale, il bacillo può penetrare negli organi interni del corpo e nel torrente circolatorio (Posner e Lewin), e provare *infezioni secondarie.*

Il b. coli è stato trovato nella peritonite, nell'appendicite, negli ascessi del fegato, nelle malattie delle vie biliari, nelle cistiti, nella pielonefrite e in altre malattie locali o generali di carattere infiammatorio, solo o associato ad altri microrganismi, quale causa morbosa primitiva o secondaria,

Nello stadio algido del colera asiatico, il *b. coli* si trova quasi in cultura pura nell'intestino e nelle masse fecali (Lustig). Venne anche rinvenuto, forse casualmente, in alcuni tumori linfatici, in casi di leucemia e di pseudoleucemia.

Il *b. coli* può mascherare l'eziologia vera di alcune malattie degli animali, allorchè si moltiplica nell'organismo, durante l'agonia o dopo la morte, oppure quando, durante una malattia infettiva di altra origine, si associa come infezione secondaria al germe primitivo.

Questi fatti si constatano negli animali con una certa frequenza. Le *colibacillosi* sono malattie non rare negli *animali* domestici; così la diarrea dei vitelli, la setticemia di alcuni volatili.

L'*immunizzazione* degli animali venne fatta con iniezioni di dosi ognor crescenti di culture vive (brodoculture). Si ottengono così sieri bacteriolitici da animali fortemente immunizzati.

III. — Bacilli paratifici.

Il *bacillo paratifico* fu per la prima volta trovato da Achard e Bensaude in casi di malattie con il quadro clinico di un tifo relativamente benigno, e poi fu più minutamente studiato e descritto da Schottmüller, ond'è che esso va anche col nome di questo autore.

1. *I caratteri morfologici e culturali* sono in parte quelli comuni a tutto il gruppo di cui ci occupiamo, in parte risultano dalla tabella a pag. 400. Si tratta di bacilli corti, provvisti di ciglia, sempre mobili, ma di mobilità diversa. Le colonie in gelatina hanno aspetto caratteristico. Nelle patate si sviluppano come una patina estesa, delicatissima, appena visibile.

2. *Varietà del bacillo paratifico.* — Dopo la scoperta dei primi bacilli paratifici si cominciò ben presto a distinguerli in due diverse categorie: il *b. paratifico* B (Schottmüller) e il *b. paratifico A* (Brion e Kayser). Questi due sottotipi si differenziano, oltre che per le proprietà immunitarie e di fermentazione degli zuccheri, anche per mezzo dei seguenti mezzi culturali:

a) il siero di latte alla Petruschky, in cui il paratifo B produce arrossamento, seguito poi da inazzurramento e il paratifo A produce arrossamento permanente;

b) l'agar all'acetato di piombo (Orlowsky, Sacquépée e Chevreuil) che viene annerito dal paratifo B, mentre resta immutato col paratifo A;

c) il brodo al citrato di sodio con tintura di tornasole, secondo Leboeuf, Bonnafous e Braun, in cui il paratifo B vira il colore al grigio sporco dopo 24 ore e più tardi all'azzurro, mentre il paratifo A produce una permanente colorazione rosso-violacea.

Intanto altre specie di bacilli venivano riunite al paratifo B, specie per lo più ricavate da animali sani od ammalati; e così si costituì una famiglia detta *salmonella* o paratifo-B-enterite, divisa a sua volta in due rami, di cui da una parte sarebbe capostipite, insieme al b. paratifico B genuino, il *b. suipestifer* (Hog-cholera) e dall'altra il b. di Gärtner, trovato negli avvelenamenti da carne.

Si ebbe così la seguente classificazione:

- Famiglia dei b. salmonella o paratifo-B-enterite.
  - 1.° Ramo del *b. suipestifer.*
    - paratifo B
    - *b. suipestifer*
    - *b. typhi murium* (Loeffler)
    - b. della psittacosi (Nocard)
    - b. della pseudotubercolosi delle cavie
    - b. della dissenteria dei vitelli (alcuni stipiti)
    - b. di Aertryck.
  - 2.° Ramo del bacillo di Gärtner.
    - b. ratticidi di Dunber e Traumann
    - b. di Gärtner
    - b. della dissenteria dei vitelli (altri stipiti).

Anche al paratifo A furono riunite altre specie, quali il *b. typhi suis* e il b. Voldagse, isolati dalla peste suina.

Quindi fu descritto un *b. paratifico C* da Huebener e Viereck e un *b. paratifico D* da Roussel e, più tardi, da Sarrailhé e Clunet e, col moltiplicarsi delle prove di fermentazione e di agglutinazione, un'altra quantità di specie vennero fuori: il *b. paratifico S-A* di Goeré, i paratifi con reazione positiva per l'indolo di Andrejew e Hueber, i paratifi anormali di Dorset e Bist, il paratifo di Négre e sovratutto le numerose forme descritte dal Castellani fino al 1913 e da lui trovate a Colombo e nei Balcani.

Durante la guerra europea, in cui le infezioni tifiche e paratifiche furono frequentissime, il numero delle varietà dei paratifi si accrebbe in modo straordinario (Galeotti, Azzi, Bruno), e, come si è detto precedentemente si poterono trovare stipiti, che, per le loro proprietà biologiche e immunitarie ora si avvicinano al *b. coli*, ora al paratifo *B* classico, ora al paratifo *A*, ciò che permette di distribuire questi stipiti (a cui non è più possibile dare un nome, ma che restano designati da semplici numeri) in una lunga serie ininterrotta, di cui parte appare nello schema rappresentato a pag. 404, fig. 44.

Tuttavia praticamente predominano le specie A e B, che si riconoscono sovratutto con le reazioni sierologiche; le altre varietà vengono chiamate *bacilli paratifici indeterminati,* o *atipici*, o *b. paratifici X.* Queste varietà si intrecciano e si fondono tra loro e anche con le varietà più vicine del *b. coli.*

3. *Potere patogenetico dei bacilli paratifici e forme cliniche da loro prodotte.* — È necessario anzitutto notare, che tutte le specie sovra citate possono produrre malattie nell'uomo e negli animali. Molte volte però esse si presentano come *ospiti innocui* dell'intestino. Vi sono

adunque *portatori di bacilli paratifici*, come vi sono portatori di tifo. Se questi stipiti saprofitici restino sempre come tali o possano in determinati momenti riacquistare la loro virulenza non è ancora ben chiaro.

Il potere patogeno di questi microrganismi dipende dalle loro *endotossine*.

I bacilli paratifici dànno luogo a molte malattie dell'uomo e degli animali, di cui ora ricorderemo le principali:

a) *Forma tifoidea*. — È questa la forma classica e la più frequente. La sua sintomatologia si accosta tanto a quella del tifo, che è assai difficile stabilire la diagnosi differenziale con mezzi puramente clinici. Tuttavia alcuni affermano, che ciò si può fare, tenendo conto sovratutto dell'andamento della febbre. In generale possiamo dire, che il paratifo è più benigno.

Anatomicamente la malattia è caratterizzata da ulcerazioni intestinali, da tumore di milza, da fenomeni degenerativi negli organi parenchimali: pare che non si abbia la predilezione spiccata, che ha il tifo, per le localizzazioni nell'apparato linfatico intestinale (Lucksch); anche le ulcerazioni non sarebbero sempre a carattere follicolare.

I bacilli paratifici, nell'ammalato, si trovano durante un primo periodo, di pochi giorni, nel sangue e nelle orine, poi nelle feci.

La diagnosi bacteriologica si fa con l'emocultura, con l'isolamento dei germi dalle feci, con la sieroagglutinazione.

Quanto al modo d'infezione, l'opinione prevalente è sempre quella, che si tratti di un'origine idrica o alimentare, e ciò per l'argomento principale della facile presenza dei bacilli paratifici nell'acqua e negli alimenti, ma oggi alcuni propendono a credere che, come per il tifo, si tratti prima d'una infezione ematogena e solo secondariamente divenga intestinale.

b) *Forma di gastroenterite*. — È questa una vera infezione alimentare con sintomi coleriformi, prodotta non solo dal paratifo B genuino, ma anche da quelle varietà, che ricevettero i nomi dei primi, che le osservarono (b. di Gärtner e b. di Aertryck). I bacilli paratifici con grande frequenza si trovano nelle carni macellate o come inquinamenti accidentali, dopo l'uccisione dell'animale, o perchè gli animali furono macellati, mentre erano in preda ad infezioni paratifiche.

Se le carni furono ben cotte, per lo più i fenomeni morbosi sono lievi, e dovuti solo ai veleni contenuti nei corpi bacterici (*endotossine*), messi in libertà dalla distruzione di questi e rimasti attivi nonostante l'azione del calore, perchè questi bacilli hanno endotossine resistenti ad alte temperature. Se le carni furono poco o punto cotte,

allora si ha la vera *gastroenterite:* i bacilli si moltiplicano nel tubo digerente, invadono il sangue, provocano quindi una vera infezione. Sono queste le forme, che appaiono, per lo più epidemiche, dopo la macellazione e lo spaccio di animali ammalati di varie forme settiche, pioemiche, puerperali, ecc. Ricordiamo ad esempio, l'epidemia di Bologna del 1906, illustrata dal Tiberti e dovuta all'uso di salsiccie. In essa si ebbero oltre 30 infetti e un morto, e contemporaneamente si erano avuti casi di peste suina.

c) *Ittero infettivo.* — Già qualche tempo addietro molti autori avevano posto un rapporto eziologico tra bacilli paratifici e forme isolate o epidemiche di ittero (Scheel, Netter, Ribodeau, Dumas, Sacquepée e Fras, Roger, Vaglio, Carati, ecc.), e, più recentemente, nelle truppe operanti in Libia (Rizzuti e Scudo), ai Dardanelli (Serrailhé e Clunet), sulla nostra fronte (Frugoni, Cannata, Gardenghi, Ancona) fu confermata la concomitanza dell'itterizia e dell'infezione paratifoide (per bacilli paratifici A e B) in circa $^1/_4$ dei casi, e di più l'esistenza di siero-agglutinazione positiva per i detti bacilli in un buon numero di itterici.

Non è improbabile infatti, che i bacilli paratifici, i quali tanto facilmente si localizzano nelle vie biliari, possano produrre disturbi di canalizzazione di queste vie, per cui il riassorbimento della bile e l'itterizia. Ma è anche possibile, che i detti bacilli non rappresentino che associazioni della spirochetosi itteroemorragica (v. più innanzi al cap. VI della Sezione seconda di questa Parte) che perdurino anche quando le spirochete sono scomparse dal sangue.

d) *Dissenteria muco-sanguinolenta.* — Nelle epidemie di dissenteria, che scoppiarono fra le nostre truppe durante la guerra, oltre alle forme amebiche e protozoarie e alle forme da bacilli dissenterici, si ebbero moltissimi casi, in cui le feci contenevano soltanto bacilli paratifici, per lo più delle varietà indeterminate, e si attribuì a questi microrganismi l'eziologia di tali forme dissenteriche (Zironi, Galeotti). Anche in Francia furono osservate queste forme (Carles) e in Inghilterra (Miller).

e) Le *malattie spontanee degli animali* dovute ai bacilli paratifici sono le seguenti:

tifo dei topi (Loeffler). — L'infezione avviene *per os*, mediante l'ingestione di materiale contenente il *b. typhi murium.* Il germe si trova nel sangue e negli organi interni del cadavere;

infezioni da b. suipestifer. — La peste suina (*hog-cholera*) ha per causa un virus filtrabile; però a questa infezione si associa quella secondaria dovuta a un bacillo detto impropriamente *suipestifer.*

Questo ultimo germe (o certi ceppi di questo germe) può provocare forse anche il cosidetto *tifo dei porci*. Le feci dei porci *sani* possono contenere il *b. suipestifer*, ossia il b. paratifico B, e poichè anche nelle feci dei topi sani ne furono trovati, ciò dimostra la larga diffusione in natura di questo germe;

infezioni spontanee nei bovini, nelle quali si trova un germe del gruppo paratifico B nelle carni, talora nelle feci dei vitelli;

pseudotubercolosi delle cavie;

infezioni degli uccelli (pappagalli, canarini), *psittacosi* (?).

IV. — Il bacillo del tifo.

Il *bacillo del tifo addominale* fu scoperto dall'Eberth e dal Koch negli organi dei tifosi, e fu coltivato poi dal Gaffky. A quest'ultimo bacteriologo dobbiamo le nostre principali conoscenze su questo microrganismo, le quali furono poi confermate o rese più complete dai moltissimi autori, che si occuparono di questo argomento.

1. *Caratteri morfologici e biologici.* — Il b. tifico ha la forma di un *bastoncino* con le estremità arrotondate. Le sue dimensioni in media sono: 2–3 μ di lunghezza, 0,6–0,7 μ di larghezza, ma queste dimensioni variano molto nelle culture. Nei tessuti esso appare più grosso, che nei terreni di cultura artificiali. È molto mobile e possiede numerose ciglia (8-12 fino a 24). Il modo d'impianto di queste ciglia è regolare; esse sono ripartite su tutta la superficie del bacillo che perciò si dice peritrico: la loro lunghezza è 6–8 μ ed anche più. Le ciglia presentano ondulazioni.

I cosidetti *filamenti* (riunioni in serie di varie cellule) si trovano a preferenza nelle vecchie culture in brodo o in gelatina, o nelle culture su patate acide. Il bacillo si colora facilmente coi colori basici di anilina e non resiste al metodo del Gram. Non è sporigeno; i granuli, che si veggono talvolta nell'interno dei bacilli che crebbero sulle patate, sono prodotti pigmentari di degenerazione o forme d'involuzione. Non è molto *resistente* alle temperature elevate: è ucciso a 60° in un'ora, a 100° in 5 minuti. Neppure resiste molto alle sostanze chimiche disinfettanti. Resiste all'essiccamento sulla biancheria, sugli abiti, ecc.

Il bacillo tifogeno si può coltivare anche quale *anaerobio facoltativo*, togliendolo da qualsiasi materiale: dalla milza, dalle placche del Peyer e dalle ghiandole mesenteriali, nel periodo dell'infiltrazione.

Si sviluppa a 37°, e anche a temperatura inferiore, sui vari terreni nutritizi, in modo analogo al *b. coli*, benchè più lentamente e in modo meno rigoglioso.

Si può sviluppare anche a temperature molte basse (+ 4.°) Il limite massimo di temperatura di sviluppo è 46°.

Sulla superficie della gelatina, che non si scioglie, le colonie più giovani si mostrano trasparenti, non granulose, con contorni irrego-



Fig. 47. — *Bacilli del tifo.* Preparato microscopico da una cultura su patate acide. Ingr. 1000 d.



Fig. 48. — *Bacillo tifogeno.* Preparato per schiacciamento da una cultura in gelatina. Ingr. 800 d.

lari, a pieghe, e ricordano la struttura di una *foglia di vite* (fig. 51); mentre nelle culture per infissione in gelatina si vede, lungo il canale d'innesto, un nastro sottile, esile, punteggiato (fig. 50). La massa culturale, mano a mano che si sviluppa, si estende sulla superficie del terreno di nutrizione, e viene a toccare il vetro.



Fig. 49. — *Bacillo del tifo* con ciglia (disegno un po' schematico). Ingr. 1500 d.

Sulle *patate,* a prima vista. non si mostra alcuno sviluppo: poi apparisce un rivestimento umido, uno strato appena visibile, quasi del colore naturale della patata sterilizzata, che offre, a contatto coll'ago di platino, una caratteristica e nota resistenza (Gaffky). Spesso lo sviluppo si limita a quel tratto, che percorre l'ago di platino all'atto dell'innesto.

Talvolta il bacillo tifogeno produce un pigmento durante il suo sviluppo.

In riguardo agli *idrati di carbonio*, il bacillo del tifo rivela in modo caratteristico la sua molto minore attività biologica. Infatti, il lattosio non è attaccato e neanche il glucosio viene fatto fermentare con sviluppo di gas: nei brodi glucosati il bacillo di Eberth dà solo intorbidamento e acidificazione, ma non produce gas (Gunther). Sviluppandosi nel *latte* lo modifica, ma *non lo coagula*, e non dà la reazione dell'indolo.

Per riguardo agli altri caratteri sui terreni culturali specifici si vegga la tabella a pag. 400.

2. *Varietà del bacillo del tifo.* — La mutabilità di questa specie è minore di quella del b. paratifico e solo poche varietà sono state sicuramente riconosciute e descritte. Nondimeno si trovano nominati nella bibliografia i bacilli di Hüber-Horn, il *b. typhosimilis* di Löffler e altri *tifosimili*, trovati nelle acque, ma senza proprietà patogene: il b. del tifo della Manciuria studiato da Botkin e Simnitzki, i

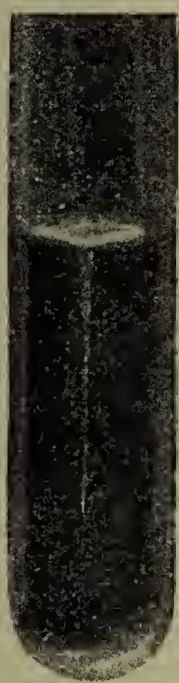


Fig. 50. — Cultura in gelatina, per infissione, del *bacillo tifogeno.* Ottavo giorno di sviluppo.

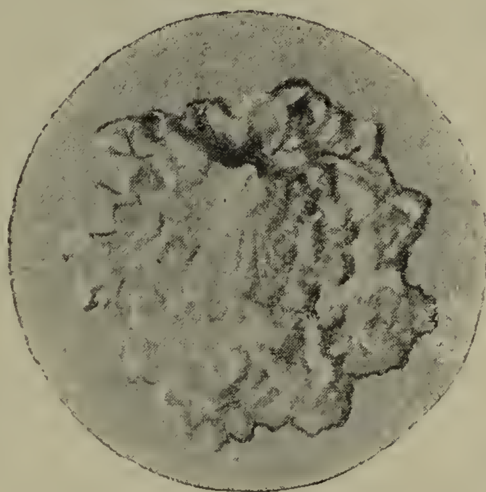


Fig. 51. — Colonia isolata del *bacillo tifogeno* sulla gelotina (da una fotografia del. Roux). Ingr. 100 d.

bacilli di Nac-Naught, di Mariette (*bacille intermédiaire*) e sovratutto i bacilli così detti *metatifici* di Mandelbaum.

Recentemente Sarrailhé e Clunet ai Dardanelli hanno trovato una varietà del b. del tifo, che distinguono con la cifra romana V.

3. *Proprietà patogene del b. del tifo.* — Le manifestazioni morbose prodotte dal b. tifogeno nell'uomo non si presentano spontaneamente negli animali; per cui possiamo affermare che il tifo è malattia vera e propria dell'uomo.

Esperimenti in proposito vennero eseguiti da molti osservatori colle *culture pure*, che, in quantità discreta, si inocularono negli animali sotto cute, o nella cavità addominale, o si iniettarono nelle vene, o si introdussero direttamente nel tubo digerente. In questi casi, come in quelli in cui si usarono culture uccise mediante il riscaldamento, in luogo dei bacilli vivi, oppure filtrati privi di bacilli, si riscontrarono ascessi nel tessuto sottocutaneo, oppure profonde alterazioni flogistiche e ulcerative nella parete del canale intestinale, con parte-

cipazione degli organi linfatici e della milza; oppure la morte avvenne rapidamente con fenomeni generali d'intossicazione.

Benchè alcuni sperimentatori (Chantemesse, Atlassof ed altri), cre-

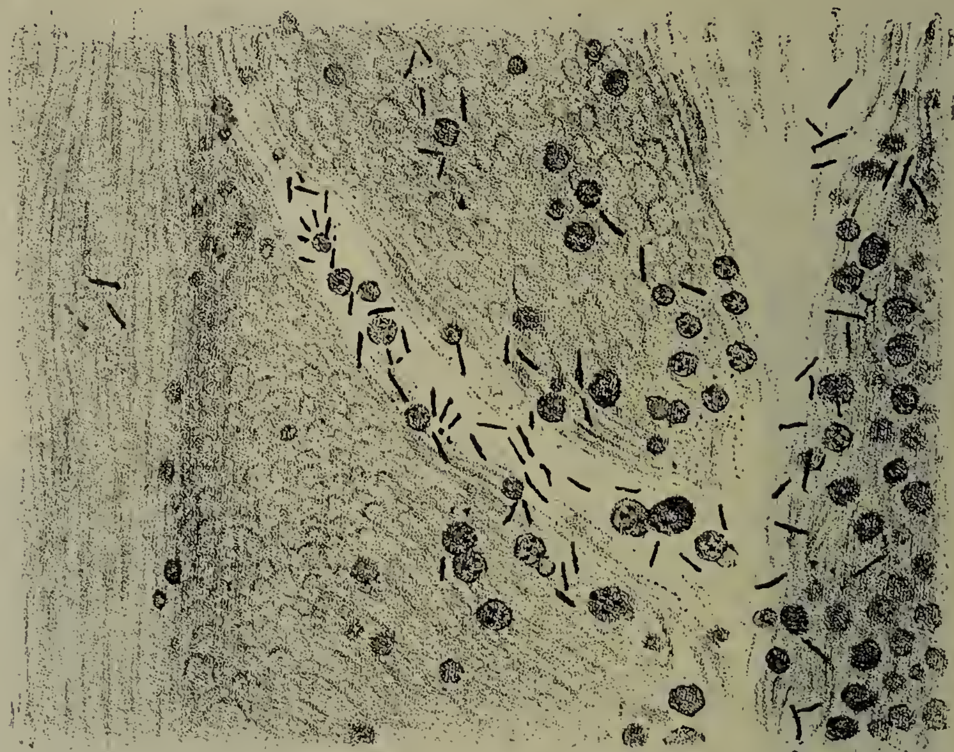


Fig. 52. — Sezione di una parete intestinale.
Un condotto linfatico contiene i *bacilli del tifo*. Ingr. 1000 d.

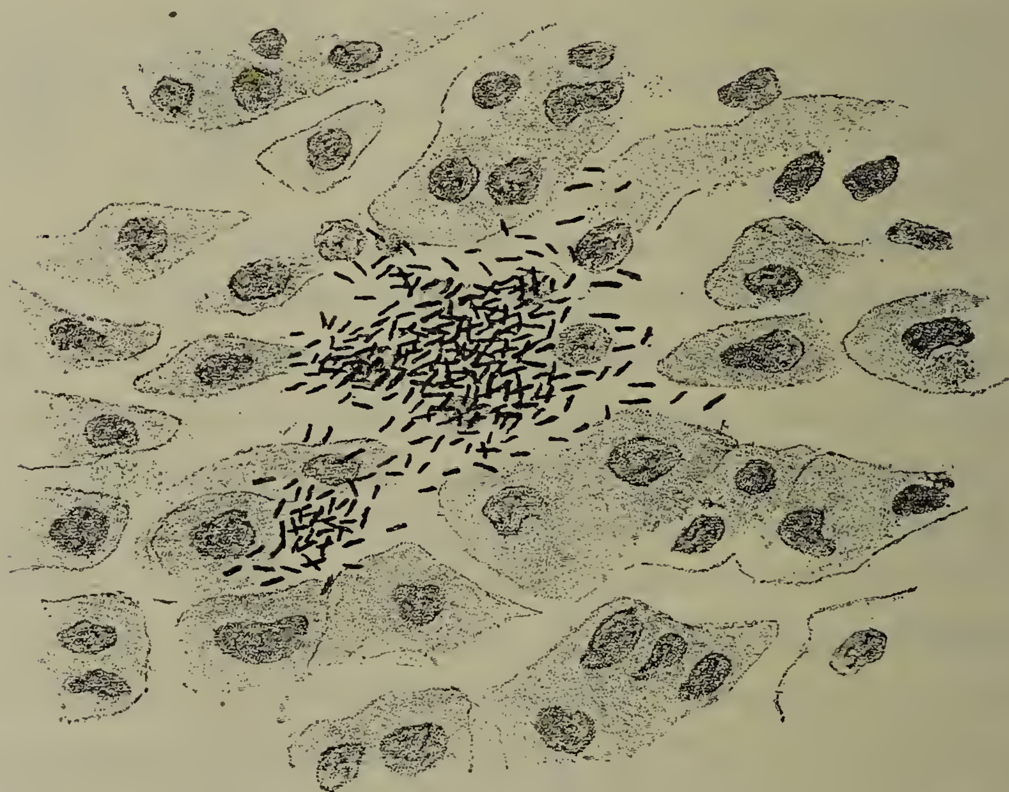


Fig. 53. — Gruppo di *bacilli tifogeni* nella milza (uomo). 1000 d.

dendo di aver osservato nei loro esperimenti sugli animali, alterazioni dell'intestino con lento decorso, analoghe a quelle che si presentano nel tifo dell'uomo, ritengano di aver riprodotto così sperimentalmente

il quadro morboso tipico, tuttavia la grande maggioranza degli sperimentatori negano questa possibilità, e affermano, che tutti i fenomeni, che si riscontrano negli animali, trattati colle culture del bacillo tifogeno, vive o morte, si possono parimenti produrre col *b. coli*, o anche con altri bacilli ad esso affini. Insomma si tratterebbe di una semplice intossicazione bacterica, non specifica.

Non è ancora sicuramente accertato, nonostante i numerosi esperimenti intrapresi in proposito, quale sia la natura dei veleni tifogeni. Pare che le culture del bacillo del tifo, riscaldate a 55°, siano tossiche, quanto i loro filtrati semplici (Rodet), e sembra parimenti, che i filtrati dei bacilli tifogeni, coltivati in apposito terreno nutritivo (infuso di milza e peptone), abbiano una forte tossicità, anche per i grandi animali (Chantemesse). Questo prodotto dovrebbe avere i caratteri di una *esotossina* (Chantemesse).

Ma nondimeno oggi si propende ad ammettere, che i veleni tifici siano contenuti nel corpo bacterico, ossia siano piuttosio *endotossine*. Per estrarre questi veleni sono stati recentemente proposti molti metodi: ricordiamo l'uso dell'*apparato scuotitore* secondo Bassenge e Meyer (culture in mezzo liquido; scuotimento prolungato); il processo dell'*autolisi* in soluzione fisiologica a 37° del Conradi, ecc.

I veleni tifogeni esercitano una spiccata azione, quasi si potrebbe dire elettiva, sui *tessuti linfatici*, i quali presentano una notevole iperplasia, a cui seguono fatti flogistici e più tardi necrosi. Ma anche in tutti gli altri organi e tessuti, i bacilli tifici possono determinare *infiammazioni e suppurazioni* (peritonite, osteomielite, periostite, infiammazioni articolari o peri-articolari, ascessi muscolari. della parotide e di molti altri organi).

La malattia tipica, prodotta nell'uomo dal bacillo tifogeno, è il *tifo addominale* o *ileotifo*, o *febbre tifoide*, malattia che in genere ha un decorso di 4 settimane, ma che può essere anche assai più breve (*tifo abortivo*) o più lungo. Il decorso della febbre è caratteristico, come pure caratteristici sono il tumore di milza, la roseola e lo stato generale di adinamia con ottundimento del sensorio (*stato tifico*). Le complicanze del tifo sono numerose e svariate; talvolta più gravi della malattia primitiva. Sono angine, bronco-polmoniti, ascessi profondi, osteiti, pericarditi, pleuriti, ecc. Nella convalescenza si hanno spesso recidive.

Le alterazioni anatomiche sono pure caratteristiche per quello che riguarda l'intestino, e consistono sovratutto in tumefazione ed infiltramento midollare dei follicoli solitari e delle placche del Payer, e poi necrosi, caduta dell'escara e formazione di ulcere rotonde. Le ghian-

dole mesenteriche e retroperitoneali sono tumefatte e infiltrate, la milza è tumefatta notevolmente, è molle e ricca di sangue. In questi organi linfatici, dagli isolamenti fatti al tavolo anatomico, con grande facilità si ricavano i b. del tifo, come in cultura pura, e anche si possono ottenere dai polmoni, dalle meningi, dai testicoli e dalle amigdale. Sulla presenza del microrganismo nel sangue, nelle orine e nelle feci diremo fra poco.

V. — Epidemiologia e immunità delle infezioni tifoidee.

Trattiamo in questo paragrafo quanto si riferisce al tifo ed al paratifo insieme, perchè non vi sono differenze in tal riguardo, nel comportamento degli agenti specifici di questa malattia.

1. *Vie d'infezione.* — L'opinione più antica e più comunemente seguita è che queste infezioni siano, anche primitivamente, malattie dell'intestino e che i germi patogeni penetrino per la via della bocca con l'acqua e con gli alimenti. Non è raro veramente trovare i bacilli del tifo e del paratifo nelle acque, e si afferma che vi sono epidemie di queste infezioni, che hanno un'*origine idrica*. Oltre che nell'acqua, i bacilli tifici e paratifici possono vivere nei bottini (Levy-Kayser, Lustig e Menini) anche per qualche mese, e nel suolo, da dove passano nelle vene d'acqua e nei serbatoi. Gli alimenti possono pure essere infettati con questi germi, in ispecie le verdure, le frutta, il latte, il burro, le ostriche, ecc.

Le carni poi, come si è già visto, sono non di rado contaminate dai bacilli paratifici, che su di esse si sviluppano con facilità ed abbondanza.

Le mosche possono trasportare meccanicamente questi germi patogeni, posandosi prima sulle deiezioni degli ammalati e poi sui cibi e sulle stoviglie.

Ma all'opinione, che considera la via dello stomaco come la principale per le infezioni tifoidee, è stata di recente sostituita l'altra, secondo la quale l'infezione avverrebbe *primitivamente nel sangue*, e quivi giungerebbero i bacilli o per il mezzo d'insetti pungitori, o per la via delle tonsille, quando si tratti di acqua o di alimenti infetti, che lascino germi nella bocca e nelle fauci e quivi si sviluppino. Dal sangue i microrganismi passerebbero nelle vie biliari e *secondariamente nell'intestino.*

L'argomento principale, su cui si appoggia questa ipotesi, è il seguente: che nei primi 8 o 10 giorni la malattia è una vera *bacteriemia*, mentre i bacilli non si trovano, o si trovano solo eccezionalmente

nelle feci; dopo questo primo periodo essi scompaiono dal sangue (probabilmente per la formazione di anticorpi bacteriolitici) si trovano nelle feci e la malattia da ora in poi decorre come una vera infezione intestinale.

2. *Eliminazione dei bacilli del tifo e del paratifo dall'organismo ammalato.* — I bacilli del tifo si trovano, come già si è accennato, in vari escreti e secreti. Però in alcuni di questi il reperto è raro, e ad ogni modo scarso (sudore, sputi, bile, latte, ecc.); invece è relativamente frequente ritrovare i bacilli nelle urine degli ammalati e nelle feci. Questi ultimi prodotti di escrezione rappresentano dunque una fonte di infezione molto temibile.

È accertato, che l'eliminazione dei bacilli del tifo colle feci non cessa subito dopo il periodo acuto della malattia, ma può prolungarsi nella convalescenza ed anche dopo la guarigione, per mesi ed anni. Così gli individui, che hanno avuto un tifo, possono eliminare a lungo i bacilli, e divengono *portatori di tifo*, senza che mostrino essi stessi alcun sintomo morboso. Si comprende come tali individui rappresentino un pericolo costante e tanto più grave, perchè nascosto, per i proprii vicini. Così si spiega il riapparire del tifo anche ad intervalli di anni, sempre nelle stesse case o gruppi di case.

Va notato che anche persone, che non ebbero mai tifo, ma che vivono nell'ambiente dei tifosi, possono presentare nelle feci i bacilli (cosidetti *portatori di tifo sani*). Inoltre si dànno anche casi di *tifo ambulatorio*, che non vengono riconosciuti, e si prestano alla diffusione: i bambini, secondo Drigalski, potrebbero avere, nella trasmissione del tifo, una funzione simile a quella dei ratti nella trasmissione della peste.

3. *Diagnosi bacteriologica.* — Oltre che dal punto di vista clinico, anche dal punto di vista profilattico ha importanza fare una diagnosi sicura delle infezioni tifoidee. È necessario fare non solo la *diagnosi generica*, cioè della infezione tifoide, ma anche la *diagnosi specifica* e cioè della specie bacterica che ha prodotto la malattia. I mezzi diagnostici più sicuri sono tre: l'*emocoltura, la ricerca dei germi nelle feci*, la *sierodiagnosi.*

Questi mezzi hanno avuto una larghissima applicazione pratica nei laboratori bacteriologici del nostro esercito, durante le parziali epidemie tifoidee, che vi si sono sviluppate (Galeotti e Bruno).

a) *Emocoltura.* — Si fa col metodo di Castellani, innestando palloncini di 200-300 cmc. di brodo con 4 o 5 cmc. di sangue o, più semplicemente, innestando, con qualche cmc. di sangue, tubi di bile di bue (15 cm). Si fanno poi passaggi sui terreni di coltura specifici

e si diagnosticano ulteriormente i microrganismi sviluppati con sieri agglutinanti ad alto potere.

Le emocolture, se fatte nei primi 8-10 giorni di malattia, dànno assai frequentemente resultati positivi. In ammalati ad epoche diverse la percentuale dei reperti positivi è circa 30 %.

b) L'*esame bacteriologico delle feci* si fa con *metodi di arricchimento*, e che hanno essenzialmente lo scopo di tenere addietro lo sviluppo dei germi banali, per favorire quello dei bacilli cercati, in modo che, anche piccole quantità di questi, in un materiale a flora bacterica mista (feci, urine, acque, terreno, ecc.), vengano messe in evidenza. Citiamo il metodo, introdotto da Loeffler, dell'*agar al verde malachite:* il bacillo del tifo vi dovrebbe crescere quasi da solo, dando al terreno un *colore giallognolo.* Tal metodo è stato perfezionato da Lentz e Tietz. Inoltre abbiamo i terreni alla caffeina, introdotti dal Roth e da Ficher ed Hoffmann, e il metodo al verde brillante, di recente preconizzato dagli inglesi (Leitch, Hall, Adam e Savage, Tidy e Dunn). Anche il terreno di Drigalski e Conradi (agar-laccamuffa-cristalvioletto-lattosio) si può usare, come metodo di arricchimento, e questo è forse di più facile e larga applicazione.

Le colonie ricavate debbono essere al solito diagnosticate con i mezzi di cultura specifici e con l'agglutinazione.

Questo esame che è più difficile, più complicato ed incerto dell'emocoltura, si deve fare nei periodi più avanzati della malattia e allora dà un buon numero di resultati positivi (secondo Galeotti e Bruno 35,4 %).

Oltre all'esame bacteriologico delle feci si può fare anche l'*esame bacteriologico delle orine;* esso riesce facilmente positivo nel periodo della bacterioemia, ma allora è più facile l'emocultura, o quando vi sono localizzazioni metastatiche nei reni o vi è una vera cistite da tifo o da paratifo; ma questi casi sono rari. In conclusione questo esame non ha grande importanza e nei laboratori della Sanità alla fronte italiana su 13,038 casi di tifo e di paratifi, in cui furono esaminate le orine, si ebbe solo il 2 % di reperti positivi.

c) *Sierodiagnosi.* — Essa ha il nome di *reazione di Widal* e si fa col siero dell'ammalato e ceppi vari di b. del tifo e del paratifo, determinando in quali di essi avviene l'agglutinazione. Sul valore diagnostico di questo metodo molto si è discusso e si discute ancora. Ad un periodo di fiducia assoluta successe un periodo di incertezza e di dubbio e le opinioni oggi sono varie, e da coloro che affermano potersi diagnosticare un'infezione tifoidea con una agglutinazione anche a titolo assai basso ($^1/_{40}$, $^1/_{50}$) si passa a quelli, che riconoscono

un valore diagnostico solo alle agglutinazioni a titolo assai alto, e a quelli infine. che vogliono intieramente scartare questo mezzo di diagnosi, per limitare ogni indagine sicura agli esami bacteriologici.

In realtà chiunque abbia eseguito ricerche diagnostiche in un gran numero di infezioni tifoidee, ha potuto constatare i seguenti fatti. che infirmano il valore della siero diagnosi e cioè:

il gran numero di casi, in cui il reperto sierodiagnostico è negativo;

il numero considerevole di *agglutinazioni di gruppo* o *coagglutinazioni* (per il tifo, per il paratifo B e per il paratifo A), anche a titoli elevati;

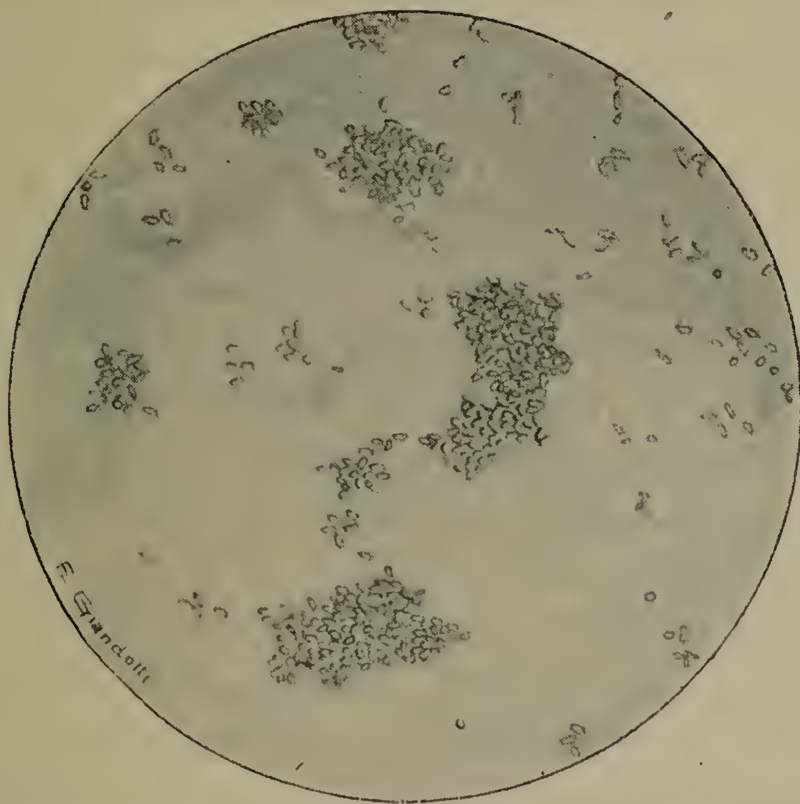


Fig. 54. — *Bacilli del tifo* agglutinati da siero agglutinante in diluzione 1 : 1000, dopo un'ora di termostato. Goccia pendente. Ingr. 1000 d. (figura originale).

il frequente disaccordo tra i resultati sierodiagnostici e i risultati dell'emocoltura e dell'esame bacteriologico delle feci (Galeotti e Bruno).

Castellani afferma, che, in ogni caso di agglutinazione multipla, bisogna eseguire il *metodo dell'assorbimento*, se si vuole avere un responso diagnostico sicuro. Gauthier e Weissembach dicono, che, se i titoli delle agglutinazioni stanno come 1 a 6 o 1 a 7, l'agglutinazione a titolo più alto corrisponde alla specie dell'infezione: se invece la differenza tra i titoli delle varie agglutinazioni sono più piccole, non si può nulla decidere e si deve ricorrere ad altri mezzi. Secondo altri le coagglutinazioni ad alti titoli per le varie specie bacteriche (tifo, paratifo B, paratifo A), contemporaneamente, indicano infezioni miste o successive diverse infezioni.

È anche necessario ricordare, che esistono ceppi di bacilli normalmente *inagglutinabili*; ciò accade specialmente se i bacilli sono stati isolati di fresco dall'organismo dell'ammalato; tali ceppi sogliono divenire agglutinabili dopo un lungo soggiorno in laboratorio e numerosi trapianti (Lentz). D'altro lato può un ceppo, originariamente agglutinabile, perdere tale proprietà, anche di fronte ai sieri più attivi, col passaggio per gli animali (Menini).

Ricordiamo per ultimo, che per la diagnosi della febbre tifoide è stata tentata di recente anche la *cutireazione*, usando come antigeno la così detta *tifina*, cioè un'emulsione od un estratto di bacilli che si iniettano negli strati epidermici. Sul valore di questa reazione diagnostica non si hanno ancora resultati conclusivi (Gary e Lamb, Kilgore).

4. *Frequenza relativa del tifo e dei paratifi nelle epidemie tifoidee.* — Prima che si fosse così sviluppato l'uso delle diagnosi bacteriologiche, molte forme di infezioni, causate dai bacilli paratifici, venivano clinicamente diagnosticate e ritenute quali infezioni Ebertiane. D'altra parte erano considerati come semplici disturbi gastro-intestinali molte forme febbrili leggere e di breve durata, che, come è stato chiaramente dimostrato durante l'attuale guerra, sono in gran parte determinate da bacilli paratifici.

Nel periodo anteriore alla guerra non sono state in genere compilate statistiche con una ripartizione differenziale tra tifo e paratifo; si sapeva soltanto, che in alcuni luoghi predominava la prima infezione, in altri la seconda. Per gli eserciti invece è stato assai importante uno studio eziologico delle malattie tifoidee, sovratutto in riguardo alla composizione dei vaccini per le inoculazioni profilattiche dei soldati. Si è visto così, con una certa meraviglia, che quasi da per tutto ha predominato il paratifo sul tifo e in certi luoghi il paratifo A sul paratifo B. Tra i primi lavori su questo argomento ricorderemo quello di Galeotti, fatto nel 1915 su tutta la nostra fronte e poi quello di Galeotti e Bruno nella zona Carsica, da cui risultò, che, dei casi studiati, il 41 $^0/_0$ erano di paratifo A, il 24 $^0/_0$ di paratifo B, il 17 $^0/_0$ di altre varietà di paratifi, il 18 $^0/_0$ di tifo. Statistiche presso a poco somiglianti si sono avute sulla fronte francese, sulla fronte inglese e nelle truppe dei Balcani.

Aggiungeremo infine che da vari autori, e specialmente da Zironi, sono stati sicuramente constatati (per mezzo delle emocolture) casi di infezioni miste, cioè di tifo e di paratifi contemporaneamente.

5. *Immunità.* — Non sembra che vi sia per l'uomo una *immunità congenita* di razza o individuale. L'aver superato la malattia lascia

una immunità duratura. Non sono però rari i casi, in cui malattie tifoidee si ripetano nello stesso individuo. È assai probabile che si tratti d'infezioni successive, con diverse varietà di germi, poichè la immunità, che vale per una varietà, non vale per un'altra, essendo gli anticorpi strettamente specifici.

Nel siero di sangue degli individui, che hanno subìto un'infezione tifoidea o che sono stati vaccinati attivamente, come fra poco diremo, e anche nel sangue di animali trattati ripetutamente con colture di bacilli del tifo o del paratifo si trovano i seguenti anticorpi: agglutinine, anticorpi devianti il complemento, bacteriolisine che si possono determinare sia *in vitro* sia *in vivo* (fenomeno del Pfeiffer), precipitine (Kraus). La produzione degli anticorpi bacteriolitici è talvolta grandissima nel sangue degli ammalati, e pure la bacteriolisi non avviene, e si può avere anche il fenomeno strano di ricavare un siero che presenta proprietà bacteriolitiche *in vitro*, da un ammalato in cui l'emocoltura dimostra uno stato di bacterioemia (Zironi). Ciò si spiega da alcuni con l'insufficienza di complemento negli ammalati (Bastai) e da altri come la conseguenza di uno stato di adattamento o insensibilità agli anticorpi dello stipite che vegeta nel sangue.

6. *Vaccinazioni antitifiche.* — La pratica di queste vaccinazioni risale ad oltre 18 anni fa ed è merito del Wright di averla per il primo introdotta. Ma questo mezzo profilattico entrò nell'uso comune solo quando il radunarsi degli eserciti per la guerra accrebbe straordinariamente la morbilità per il tifo. Le prime prove furono fatte nell'esercito giapponese, e poi nell'esercito tedesco nella guerra contro gli Herreros, da noi nella guerra libica e infine le vaccinazioni antitifiche divennero generali in tutti gli eserciti della guerra europea.

Da noi si usò prima un vaccino costituito da soli bacilli del tifo, ma, quando fu constatato che in ogni epidemia tifoidea una buona parte dei casi erano dovuti a paratifi (Galeotti), si cominciarono ad adoperare i *polivaccini* del Castellani, cioè vaccini contenenti almeno i tre stipiti principali: b. del tifo, b. del paratifo B, b. del paratifo A.

Il *vaccino* è una semplice sospensione di quantità determinate di germi, raccolti da colture in agar e uccisi mediante l'acido fenico (0.5 % nella soluzione fisiologica). Il vaccino ora in uso nel nostro esercito contiene 800 milioni di b. del tifo e 400 milioni di b. del paratifo B. Si fanno tre iniezioni a distanza di qualche giorno, la prima di 1/2 cmc., la seconda di 1 cmc., la terza di 1 1/2 o 2 cmc. Dopo ogni iniezione vi è in genere una forte reazione locale (arrossamento, edema, dolori) e generale (malessere, cefalea, febbre). Nel sangue dei vaccinati si trovano anticorpi specifici per le specie di

germi usati e cioè agglutinine, anticorpi devianti il complemento, bacteriolisine. L'immunità dura almeno qualche mese.

I resultati pratici, quali risultano da statistiche, fatte in tutti i paesi, sono assai soddisfacenti e tali da giustificare l'uso generale di questo mezzo di profilassi. Non ci si può però attendere, che, con le vaccinazioni, si faccia scomparire il tifo e il paratifo, solo si è visto una grande diminuzione della morbilità e della mortalità.

7. *Vaccinoterapia.* — La vaccinoterapia per il tifo ha incontrato generale favore ed ora si pratica comunemente. Come vaccini si adoperano quelli stessi che si usano per la profilassi, oppure i costituenti del corpo bacterico, liberati dalle cellule con agenti chimici o meglio con l'azione bacteriolitica specifica (Di Cristina). L'iniezione del vaccino negli ammalati si fa o intramuscolare, o nelle vene; in questo secondo caso gli effetti sono molto più rapidi ed intensi. In genere vi è un forte rialzo della temperatura, che però dopo poco torna a scendere, mentre migliorano le condizioni generali e quelle del sistema nervoso. Nei casi fortunati la febbre cessa definitivamente e si inizia subito la guarigione; negli altri ritorna la temperatura febbrile e assume un andamento remittente o intermittente. Se si ripetono le iniezioni vaccinoterapiche, si hanno ogni volta remissioni e infine la guarigione per lisi.

Si credette dapprima, che gli effetti della vaccinoterapia fossero strettamente specifici, poi si è visto che un vaccino paratifico poteva egualmente servire per casi di tifo, come per casi di paratifo e viceversa, e infine che, anche con altri bacteri (per es. col vaccino colerico, Micheli e Quarelli), si può favorevolmente influenzare il decorso delle malattie tifoidee. Così, anche per il tifo, si è tornati a quei concetti d'immunità non specifica, provocata da proteine eterogenee (bacteriche o no) che abbiamo brevemente esposto a pag. 283.

VI. — Il bacillus faecalis alcaligenes.

Fu scoperto da Petruschky nella birra andata a male e poi fu trovato nell'intestino d'individui sani ed ammalati.

È un bastoncino corto e tozzo, mobilissimo, con ciuffi di 3-5 ciglia alle estremità. Si coltiva facilmente in tutti i terreni: in quelli specifici produce le modificazioni accennate nella tabella a pag. 400 e dovute sovratutto alla produzione di alcali. Non fermenta gli idrati di carbonio, non coagula il latte.

Anche di esso esistono diverse varietà (Klimenko, Ford) assai poco studiate. Riguardo al suo potere patogeno, diremo, che dapprima fu negato, sebbene già Petruscky nel 1902 avesse affermato che esso era

capace di produrre malattie ad andamento tifoideo. Poi Trincas e Olla attribuirono a questo microrganismo cinque casi d'infezioni alimentari, gastro-intestinali, e più sicuramente Lafforgue ottenne, per emocoltura, da un caso clinicamente diagnosticato come paratifo, un bacillo con tutti i caratteri del *faecalis alcaligenes*, agglutinabile col siero dell'ammalato. Altre osservazioni analoghe si debbono a Furth, a Straub e Krais e più recentemente a Rochaix e Marotte.

Shearmann e Moorhead ottennero nella presente guerra 10 emocolture di b. *faecalis alcaligenes* da casi di febbri enteriche, ed ammettono la patogenicità di questo bacterio, almeno per individui che si trovino in condizioni di diminuita resistenza.

VII. — Bacilli dissenterici.

La *dissenteria* è un'infezione endemica o epidemica, caratterizzata da un'infiammazione necrotizzante della mucosa del crasso, dovuta a due diverse cause parassitarie: o ad amebe, oppure a speciali bacilli. A causa di questo dualismo eziologico distinguiamo la dissenteria *bacillare* da quella *amebica*.

Dobbiamo però subito notare, che recentemente in Francia ed altrove (Ravaut e Krolunitschki) sono stati descritti numerosi casi di associazione dei due suddetti agenti morbigeni e così si è stabilito un nuovo tipo eziologico di dissenteria *amebo-bacillare*.

La questione si complica poi ancora, in quanto che, oltre alle amebe, altri protozoi (flagellati, spirochete) possono produrre la dissenteria e, anche con questi, i bacilli dissenterici sembra che talvolta si associno.

Infine si deve ricordare, che anche i b. paratifici, o soli o insieme ai dissenterici, furono trovati nelle feci dissenteriche, e considerati come fattori eziologici di dissenteria (pag. 412).

Le prime osservazioni sui bacilli della dissenteria si devono al Celli, che però li considerò come varietà di *b. coli*: l'identificazione poi e la descrizione di questi germi si deve allo Shiga e al Kruse, dimodochè il capostipite dei bacilli della dissenteria si chiama *bacillo di Shiga-Kruse*. Come vedremo or ora, altre varietà vennero poi descritte.

1. *Caratteri morfologici e biologici dei bacilli dissenterici.* — Bacilli un po' più grossi di quelli del tifo, con una lieve tendenza al polimorfismo; forme d'involuzione; mancanza di spore; immobili, privi di ciglia. Si colorano facilmente; non resistono alla colorazione di Gram. Crescono bene su tutti i terreni di coltura; *optimum* a 37°, aerobi facoltativi. Non fluidificano la gelatina; su essa formano colonie pro-

fonde, rotonde, granulose, giallo-brune e colonie superficiali a foglie di vite. Nel brodo intorbidamento uniforme. Nelle patate talvolta patina sottile, invisibile, talvolta patina abbondante, bruna. Non coagulano il latte. Per riguardo al comportamento sui terreni d'identificazione, si veda la tabella a pag. 400.

I bacilli dissenterici sono assai poco resistenti; in 3 o 4 settimane muoiono anche nelle culture, in 2-6 giorni nell'acqua distillata. Nei mezzi polibacterici sono sopraffatti dalla concorrenza d'altri germi. La temperatura di 60° li uccide in pochi minuti. Tutti gli antisettici agiscono su di essi anche a grandi diluizioni.

2. *Varietà dei bacilli dissenterici.* — Per questi microrganismi è successo esattamente quello che si è visto avvenire per i bacilli paratifici. Cioè si è cominciato a descrivere una specie unica (Shiga-Kruse), ma ben presto si sono trovate altre specie, che hanno ricevuto nomi distinti, ed infine si è visto che esistono una grande quantità di varietà, poco discoste tra loro, ma tuttavia differenti per i loro poteri di fermentazione e per il loro comportamento di fronte agli anticorpi specifici (agglutinine, anticorpi devianti il complemento, bacteriolisine). Si noti che alcuni di questi germi si riavvicinano, per i loro caratteri fermentativi da una parte ai paratifi ed al coli (Morgan) e dall'altra anche al *faecalis alcaligenes* (d'Herelle).

Tutte queste varietà atipiche sono state designate con i nomi di *bacilli pseudo-dissenterici* (Selter) o *paradissenterici* (Macé).

Le varietà, identificate e distinte con i nomi dei loro scopritori sono quelle che appaiono nella seguente tabella, in cui si veggono anche i differenti poteri di fermentazione su diversi idrati di carbonio e la capacità di produrre indolo.

	Lattosio	Glucosio	Mannite	Maltosio	Saccarosio	Produzione d'indolo
b. di Shiga Kruse	—	+	—	—	—	—
b. di Flexner	—	+	+	+	—	+
b. di Strong	—	+	+	—	+	?
b. Y (His-Russell)	—	+	+	—	—	?
b. di d'Herelle	—	+	+	+	—	—
b. di Morgan	—	+	—	+	—	+

Si noti che neppure queste varietà sono fisse e costanti e che per tutte si possono trovare varietà vicine od *intermedie*. In tale opinione concordano oggi quasi tutti gli autori, e così, per es., il Fraser dice. che le denominazioni annesse alle varie specie dovrebbero essere abolite e dovrebbe essere conservato solo il nome collettivo di b. dissenterici, e il Mauriac conclude, che i microrganismi generatori di diarree sanguigne sono una sola tribù dai rami ogni giorno più numerosi.

Tuttavia non sono mancati tentativi di classificazione. His divide i bacilli dissenterici in quattro classi: una fermentante i soli monosaccaridi, un'altra fermentante i monosaccaridi, la mannite e il saccarosio e una quarta infine, che fermenta ancora il maltosio, la destrina e talvolta il saccarosio. Altri hanno preso come criterio di distinzione la formazione o no d'indolo, altri la formazione di nitriti, ecc.

Il mezzo di differenziazione più importante è sempre quello dei sieri agglutinanti specifici, che ora si trovano in commercio, per le varietà più comuni (Shiga, Flexner, Strong). L'agglutinazione manca appena si abbia che fare con varietà di dissenterici alquanto discoste e allora si parla di stipiti *dissenterici inagglutinabili;* se però con qualcuno di essi si prepara un coniglio, il siero è sempre attivo per il ceppo che ha servito da antigene.

3. *Potere patogeno dei bacilli dissenterici.* — È questo diverso nei vari stipiti, e da bacilli molto patogeni si passa a veri saprofiti. Alcuni autori distinguono i dissenterici in due classi: quella dei *b. tossici*, in cui sono comprese le varietà di Shiga-Kruse, di d'Herelle e affini, e quella degli *atossici* (Krause, Dörr) o *poveri di veleno* (Lentz) che comprende le varietà Y, Strong e Flexner. Sembra infatti che i primi, oltre alle *endotossine*, che si trovano in tutto il gruppo dei bacilli intestinali patogeni, producano anche una vera *esotossina*, che si trova nei filtrati e che è termostabile fino alla temperatura di 70°. Queste tossine hanno azione assai forte sugli animali; il coniglio sembra essere più sensibile alle esotossine, la cavia alle endotossine.

Questi animali ammalano e muoiono anche per l'iniezione intravenosa o intraperitoneale di quantità piccolissime di colture virulente; ma per via orale nè la varietà Shiga-Kruse, nè le altre riescono patogene. Anche per l'uomo sussiste una considerevole differenza nell'intensità morbigena delle diverse varietà, e, mentre quando si tratta della varietà Shiga-Kruse, la mortalità degli ammalati può salire fino al 50 %, nelle altre forme di dissenteria la mortalità oscilla fra 0,5 e 13 %. Clinicamente la dissenteria bacillare (nella sua forma più grave) si manifesta con un *periodo d'incubazione* molto breve (2-3 giorni), con un *periodo prodromico* di malessere, debolezza e disappetenza e poi col

quadro della *malattia conclamata:* dolori, diarrea intensa prima fecaloide e poi muco-sanguinolenta, tenesmo, grave depressione e deperimento generale. Manca per lo più il tumore splenico la temperatura spesso si eleva, ma di poco, altre volte vi è ipotermia.

Se l'esito è letale, la morte accade dopo 2-4 settimane; la guarigione avviene per lisi, però può aversi nei casi leggerissimi, dopo pochi giorni.

Si possono avere *ricadute* e *complicazioni* (peritoniti, pleuriti, artriti, neuriti con paralisi, e non di rado emiplegie e paraplegie).

4. *Epidemiologia.* — La dissenteria bacillare è più comune nelle regioni tropicali e subtropicali, ma con una certa frequenza si trova anche in Europa. Epidemie più o meno diffuse si ebbero in tutti gli eserciti della guerra europea, ma specialmente nelle truppe inglesi ai Dardanelli, in Macedonia, in Galizia, e, al pari di altre malattie infettive del tubo digerente, ha tendenza a dare epidemie estive od autunnali.

L'agente di diffusione dell'infezione, più importante epidemiologicamente, è il malato stesso, con le sue deiezioni che contengono un enorme numero di bacilli. È vero che questi non resistono molto nel mondo esterno, e perciò la trasmissione avviene più spesso direttamente da uomo ad uomo, più di rado, mediatamente, per l'inquinamento di cibi e di oggetti. Sulla natura idrica di alcune epidemie ristrette, in località alimentate da sorgenti o condutture inquinate, si hanno notizie un po' incerte e malsicure. L'origine idrica è meno probabile che per il tifo e per il colera. I *convalescenti* possono ancora disseminare l'infezione e cos' pure i *casi lievi*, non diagnosticati. Vi sono infine, come per il tifo, il paratifo e il colera, *portatori sani cronici*, che in generale sono ammalati guariti.

La *diagnosi* della malattia ha una grande importanza profilattica. Essa non si può fare che bacteriologicamente, coltivando i microrganismi dalle feci e determinandone la natura con i mezzi culturali e con l'agglutinazione, per quanto questa, secondo alcuni, non sia nettamente specifica. È necessario sovratutto distinguere la varietà Shiga. Kruse, che è la più pericolosa, dalle varietà atossiche, meno importanti.

Che negli ammalati si formino anticorpi specifici (agglutinine e bacteriolisine) non è da tutti ammesso; in ogni modo la sierodiagnosi non sembra avere alcun valore pratico. Nei sieri degli animali. attivamente immunizzati, si trovano di regola agglutinine in alte concentrazioni, bacteriolisine, e, secondo molti autori, anche antitossine, che neutralizzerebbero tanto le endotossine quanto le esotossine bacillari Per questo il *siero antidissenterico* produce effetti benefici, constatati da moltissimi autori.

Vaccinazioni antidissenteriche, con i soliti vaccini bacterici, non sono state impiegate su larga scala, in causa della forte tossicità di questi vaccini, per cui si producono gravi reazioni. Risultati discreti sarebbero stati ottenuti da Rosenthal, Luchsch, Dopter. Castellani ha proposto un *polivaccino*, costituito con tutte le principali varietà di dissenterici conosciute.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

La bibliografia intorno al gruppo dei bacilli intestinali è oltremodo numerosa, ma noi ricordiamo qui soltanto alcune poche pubblicazioni più recenti:

ROTHBERGER, *Centralbl. f. Bakt.*, 1898, vol. 24.
SCHEFFLER, *Centralbl. f. Bakt.*, 1900, vol. 28.
OLDEKOP, *Centralbl. f. Bakt.*, 1903, vol. 35.
ELSNER, *Zeitschr. f. Hyg.*, 1895, vol. 21.
LOEFFLER, *Deutsche Med. Wochenschrift*, 1903.
LENTZ und TIETZ, *Klinisches Jahrb.*, vol. 14.
TICKER und HOFFMANN, *Arch. f. Hyg.*, 1904, vol. 49.
BARSIEKOW, *Wiener Klinische Rundschau*, 1901.
KLOPSTOCK, *Berliner klin. Wochenschr.*, 1902.
DRIGALSKI und CONRADI, *Zeitschr. f. Hyg.*, vol. 39, 1902.
ENDO, *Centralbl. f. Bakter.*, 1903, vol. 35.
CONRADI, *Münchener med. Wochenschr.*, 1906, pag. 2386.
GILDEMEISTER, *Hygienische Rundschau*, aprile 1907.
GALEOTTI, *Ann. d'Igiene*, XXVIII, fasc. 70, 1918.

Sul *b. coli* vedi:

CASTELLANI, *Centr. f. Bakt. Orig.*, vol. 54, pag. 123; vol. 65, pag. 262.
DISTASO, *C. R. Soc. Biol.*, vol. LXXIV, pag. 207, 1913.
PANE e NINNI, *Rif. Med.*, 1917, n. 44.
ROTHBERGER, *Zeitschr. f. Hyg.*, vol. 34, pag. 79.
DI DONNA, *Ann. d'Igiene*, 1902, fasc. 4.
LEMBKE, *Arch. f. Hyg.*, vol. 27, pag. 384.
AZZI, *Lo Sperimentale*, LXX, fasc. 5, LXXI, fasc. 3.
NINNI, *Gli anticorpi per l'identificazione dei rari stipiti di b. coli*, Napoli, Guerrera, 1918 (contiene ricca bibliografia).
BRUNI e DÜGGELI, *Centr. f. Bakt. Orig.*, vol. 49, pag. 145.

Sui *b. paratifici*, vedi:

LUSTIG, *Diagnostica dei bacteri delle acque*, Rosenberg e Sellier, Torino. — *Die Wasserbacterien*, Jena 1893.
SCHOTTMÜLLER, *Zeitschr. f. Hygiene*, vol. XXVI, 1901.
CONRADI, DRIGALSKI e JÜRGENS, *Zeitschr. f. Hyg.*, vol. 42.
FISCHER, *Festschrift f. R. Koch*, Jena 1903.
FRAENCKEL, *Centralbl. f. Bakter.*, 1905, vol. 39 (contiene una utile tavola riassuntiva dei caratteri culturali del gruppo tifo-paratifo-coli).
Si veda anche l'*Ergänzungsband* del *Handbuch der pathog. Mikroorg.* di KOLLE e WASSERMANN, nella ediz. 2.ª, 1910-1913, LUSTIG, *Malattie infettive. ecc.*, Milano 1914, vol. II.

Galeotti, *Rif. Med.*, XXXII, 24, 1916.
Azzi, *Rif. Med.*, XXXII.
Galeotti e Bruno, *Lo Sperimentale*, LXXI, fasc. 1 e 2.
Sarrailhée e Clunet, *Bull. et Mem. de la Soc. des Hôpitaux*, Paris 1915, vol. 31, pag. 773.
Bernard e Paraf, *Presse méd*, 1915, n. 41.
Carles, *Progres méd.*, 1917, pag. 45.
Miller, *Lancet*, vol. 192, 1917, pag. 747 e 827.

Sul *b. del tifo* vedi:

Petruschky, *Zeitschr. f. Hygiene*, vol. 12 e 23.
Pfeiffer, *Deutsche Med. Woch.*, 1894.
Sanarelli, *Annal. de l'Inst. Pasteur*, 1894.
Alessi, *Centralbl. f. Bakter.*, vol. 15.
Brieger, Kitasato e Wassermann, *Zeitschr. f. Hygiene*, vol. 12.
Danbar, *Ibidem*, vol. 12.
Ramond, *Centralbl. f. innere Medizin*, vol. 20.
Moreschi, *Bollettino della società medico-chirurgica*, Pavia 1900.
Löw, *Wiener klin. Woch.*, 1897.
Fodor u. Rigler, *Centralbl. f. Bakter*, vol. XXIII, 1898.
Atlassoff, *Annal. de l'Inst. Pasteur*, 1204.
Stern und Korte, *Berliner klin. Wochenschr.*, 1904, pag. 215.

Le ricerche più recenti del Widal si trovano negli *Annali dell'Istituto Pasteur* (1897) e quelle assai numerose che riguardano la *reazione* del Widal e l'agglutinazione in genere, sono riassunte nei *Jahresberichte* di Baumgarten, 1897, 1902.

Vedi inoltre:

Zupnick, *Zeitschr. f. Hyg.*, 1905, Vol. 49.
Winterberg, *Zeitschr. f. Higiene*, vol. XXXII.
Jatta, *Zeitschr. f. Hygiene*, 1900.
Fischer, *Zeitschr. f. Hygiene*, vol. 32.
Nicolle, *Annal. de l'Inst. Pasteur*, 1898.
Marsden, *British med. Journal*, 1900, n. 2052.
Wålker, *Centralbl. f. Bakter*, vol. XXIX, 1901.
Menini, *Clinica moderna*, 1907, fasc. 23.
Neisser und Lubowski, *Centralbl. f. Bakter.*, vol. XXX, 1901.
Kolle, *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 1905, pag. 449.
Mandelbaum, *Münch. med. Wochenschr.*, 1907, n. 36, 1909, n. 48.
Zironi, *Riforma Med.*, XXXIII, n. 31. *La Pediatria*, XXV, n. 9, 1917.

Sulle *vaccinazioni* e sulla *vaccinoterapia*, vedi:

Belfanti, *L'Ospedale Maggiore* (*Rivista*), n. 9, 1915.
Grixoni, *L'attualità Medica*, 1915.
Galeotti, *Relazione delle ricerche compiute sull'efficacia profilattica delle vaccinazioni antitifiche sulle epidemie di tifo e paratifo fra le truppe combattenti*, Treviso, Stab. Longo, 1916.
Caronia, *La Pediatria*, XXV, fasc. 1, 1917.
Micheli-Quarelli, *Riv. crit. di Clin. Med.*, XIX, n. 5-7, 1918.
Fagiuoli, *Morgagni*, 1915, n. 10. — *Rif. Med.*, 1916, n. 14.

DI CRISTINA, *La Pediatria*, 1916, n. 1.
CHIADINI, *Rif. Med.*, n. 23, 1917.
PRETI, *Pensiero medico*, 1917, n. 18.

Sul *b. faecalis alcaligenes*, vedi :

PETRUSCHKY, *Zeitschr. f. Hyg.*, vol. XL, pag. 572.
LAFFORGUE, *C. R. Soc. Biol.*, LXV, pag. 108, 1908.
FURTH, *Münch. med. Wochenschr.*, 1913, pag. 2664.
STRAUB e KRAIS, *Deutsche med. Wochenschr.*, 1914, pag. 380.
ROCHAIX e MAROTTE, *Journ. de Phys. et de Path. Gen.*, vol. XVI, pag. 1061,

Sui *b. dissenterici*, vedi :

CELLI, *Annali d'igiene sperimentale*, 1896.
MAGGIORA, *Centralbl. f. Bakter.*, 1891.
DOERR. *Centralbl. f. Bakter.*, 1905.
FLEXNER, *Centralbl. f. Bakter.*, vol. 30, 1901.
KRUSE, *Deutsch. med. Wochenschr.*, 1901, 1903.
VAILLARD e DOPTER, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1906.
KEMPT, *Zeitschr. f. Hyg.*, 1907, vol. 57.
SHIGA, *Ibidem*, 1904.
LENTZ, nel *Handbuch der pathog. Mikroorganismen* di KOLLE e WASSERMANN, *Zeitschr. f. Hyg. u. Infectionskr.*, vol. 71, 1912.
SANGIORGI, *Riv. d'igiene e san. pubbl.*, 1917, 16 genn.
HUTZ, *Zeitschr. f. Hyg.*, 1916. *Pathologica*, 1 febbr. 1916.
D'HERELLE, *Ann. Inst. Pasteur*, n. 3. 1916.
LEVADITI e NICOLAS, *C. R. Soc. de Biol.*, 1916, pag. 839.
SAMPIETRO, *Ann. d'igiene*, XXVII, pag. 630.
MAURIAC, *Journ. de méd. de Bordeaux*, 1917, n. 5.
CASTELLANI, *Brit. med. Journ.*, 1916, 26 febbraio.

CAPITOLO V.

I bacilli delle setticemie emorragiche degli animali e il bacillo della peste bubbonica.

I. — BACILLI DELLE SETTICEMIE EMORRAGICHE.

Le *setticemie emorragiche*, infezioni generali del sangue, associate a processi infiammatori od emorragici negli organi interni del corpo, sono provocate da bacteri tutti somiglianti fra loro, di cui però le diverse varietà non sono distinguibili, che per la specie animale, che essi colpiscono.

Queste malattie sono acute, od acutissime, tanto da produrre la morte degli animali in poche ore; talvolta sono croniche. Sono diffu-

sissime e molte specie animali ne soffrono. Sono contagiose e producono gravi epizoozie.

Il tipo dei bacilli delle setticemie emorragiche è il *bacterium septicoemiae haemorrhagicae* (Hueppe) che ha, nel sangue e nei succhi organici trattati con i colori acquosi di anilina, l'aspetto di un bastoncino di 1 μ per 0,5 μ, con poli arrotondati e coloriti manifestamente, mentre il corpo bacillare è quasi scolorato. Questo germe è aerobio, asporigeno, immobile. Non si colora col Gram. È notevole che la colorazione bipolare (col metodo Giemsa) non si vede così bene nei germi ricavati dalle colture artificiali, come si osserva nei preparati dal sangue.

Il bacterio cresce a 37°, mai al disotto di 12° o al disopra di 43°, sopra tutti i soliti terreni di reazione alcalina; non liquefà la gelatina e in 2-3 giorni le colonie, più scure al centro rilevate e bianche alla periferia, finamente increspate, sono ben sviluppate. Aggiungendo all'agar siero di sangue o sangue, lo sviluppo è più rigoglioso.

Le *endotossine* di questi bacteri sono molto tossiche per gli animali e molto resistenti; esse sopportano il riscaldamento a 55° -60° e resistono agli agenti chimici (cloroformio, toluolo, acido fenico); l'alcool le distrugge.

L'*azione patogena* del germe è diversa a seconda della sua provenienza, tranne che per il coniglio, la cavia e il topo, che sono sensibili all'azione del virus, da qualsiasi animale esso provenga. Col passaggio dei germi attraverso la medesima specie animale si può notevolmente esaltare la loro virulenza (Preisz).

Le vie d'infezione sperimentali sono le solite (endovenosa, endoperitoneale, intrapleurica, orale, ecc.), ma qualunque sia la via di penetrazione del germe, esso dimostra una particolare elettività per le sierose, anche nelle forme setticemiche con decorso abbastanza rapido.

Con le culture attenuate si praticano con successo vaccinazioni.

Le principali setticemie emorragiche degli animali sono le seguenti:

1.° *La setticemia emorragica degli animali selvatici (Wildseuche dei tedeschi) e la setticemia emorragica dei bovini (Rindeseuche dei tedeschi)* che compare in forma epizootica e che è prodotta da un germe, il quale vive anche nel terreno quale saprofita, ma viene inoculato da un insetto *(Simulia ornata)*. Penetra nell'organismo anche per le vie digerenti, e attraverso a lesioni di continuità della pelle o delle mucose. Il sangue, i succhi organici e le dejezioni degli animali infetti contengono il virus.

2.° L'*entegue*, che è una malattia intestinale acuta dei bovini, o cronica con alterazioni arteriosclerotiche.

3.° La *pleuropolmonite dei vitelli.*

4.° Il *barbone dei bufali*, malattia caratterizzata da una tipica tumefazione edematosa della regione intermascellare, con febbre e lesioni dell'apparato respiratorio. Oreste e Armanni descrissero per i primi un germe, sotto il nome di *bacillus bufalisepticus*, ma esso non è che il bacterio della setticemia emorragica. Lo si trova in tutti gli escreti e nei secreti, nel sangue e nei succhi dei tessuti dell'animale malato. Pare che il germe penetri di solito nell'animale assieme ai foraggi, perchè generalmente le prime lesioni sono nella bocca o nella gola. Furono eseguite vaccinazioni con colture attenuate a 30°-32° (Oreste, Armanni) e col nucleoproteide (De Bonis).

5.° La *setticemia dei suini (bacillus suisepticus).* — Questa malattia si manifesta nei suini con una polmonite a tipo necrotico, o con pleurite e pericardite fibrinosa (Stazzi). Il bacillo, che ne è causa, venne chiamato da Krause *suisepticus* e da Migula *bacterium suicida*, ma appartiene al gruppo delle setticemie emorragiche. Secondo Hutyra e Preisz le affezioni, che questo germe provoca nei suini, hanno carattere sporadico ed enzootico, mentre, quando la pneumonite ha carattere di speciale contagiosità, si tratta di peste dei suini (da virus filtrabile ed eventuale infezione secondaria con *b. suipestifer*) con complicazioni di setticemia.

Nony isolò dalle culture del *b. suisepticus* una *tossina*, ed altre sostanze (*albumose*) ne furono ricavate, ma sappiamo ben poco di positivo sull'argomento. Il germe in questa malattia è raro nel sangue, invece è presente nei polmoni, nel muco bronchiale, nelle ghiandole bronchiali e mediastiniche. Il topo e il coniglio sono molto sensibili all'azione del *suisepticus*: sono più resistenti i piccioni e i polli (inoculazione sottocute o intramuscolare). Con le culture uccise e con le tossine isolate dalle culture si fecero prove di immunizzazione. Si sono fatti tentativi di sieroterapia.

6.° La *setticemia emorragica delle pecore.* — Anche questa prima forma morbosa, acuta o cronica (Galtier), è dovuta ad un bacillo ovoidale bipolare, che si trova negli alimenti o nelle acque: esso penetra nell'organismo per le vie digerenti. Colpisce gli animali giovani. Pare che la presenza nell'intestino di zooparassiti faciliti l'evento della infezione (Lignières). L'infezione sperimentale si ottiene per varie vie, compresa quella per ingestione di alimenti, inquinati artificialmente con culture del germe.

Questo è molto resistente anche fuori del suo ambiente naturale (feci, altri escreti, secreti, sangue, ecc.).

7.° La *pneumonite contagiosa delle capre* è provocata da un ba-

cillo, che fu isolato da Nicolle e Kefik Bey: manca nel sangue e nel parenchima di altri organi. L'infezione intrapolmonare sperimentale riesce facilmente. Il germe esalta la sua virulenza col passaggio attraverso il piccione. Si tentarono vaccinazioni.

8.° La *setticemia dei piccoli mammiferi* (coniglio, cavia, furetto). — Un *b. cuniculicida* fu descritto dal Gaffky, un altro da Eberth-Mandry in un'epidemia dei conigli.

9.° Il *colera dei polli* è una infezione acuta, che in forma epizootica si estende ai volatili in genere. La diarrea accompagna la malattia, come nel colera. Il germe è detto *b. bipolaris avisepticus* o *avicida* o *cholerae gallinarum;* è il più piccolo del gruppo; è il più attivo produttore di tossine fra i germi bipolari. I filtrati delle culture sono molto attivi (Pasteur) e contengono attive emolisine (Calamisa).

La glicerina conserva il germe virulento per mesi (Sclavo), mentre altrimenti la sua resistenza non è notevole. Infatti, in pochi minuti, muore a 58°, o se è esposto all'aria, al disseccamento, o a temperature basse, o all'azione dei soliti disinfettanti.

Il *sangue* è singolarmente infettante per gli uccelli, anche per quelli che vivono allo stato libero, se viene inoculato in minime quantità sotto la pelle. La *via naturale d'infezione* è per il tubo digerente, per ingestione di alimenti contenenti il germe.

I piccioni e i polli sani possono essere portatori di bacilli bipolari, che eliminano con le feci. I germi negli animali malati di setticemia si trovano anche nelle uova. La setticemia ha origine dall'infezione intestinale primitiva, per la via dei linfatici.

Le *vaccinazioni* si tentarono col *virus attenuato* (Pasteur); col *siero* ricavato da animali immunizzati col virus (Kitt); con le *aggressine* (Weil) contenute nell'essudato pleurico, provocato nel coniglio mediante l'inoculazione del germe virulento. Il primo metodo è il più efficace; si inoculano negli animali sani in due tempi, con un intervallo di giorni, due vaccini consistenti in culture di diverso grado di attenuazione.

10.° L'*influenza del cavallo,* che è una infezione degli equini con manifestazioni cliniche polimorfe, per cui la malattia porta molte e diverse denominazioni, (per es. pleuropolmonite contagiosa dei cavalli, tifo equino, ecc.). Il germe, che si trova nell'essudato pleurico, polmonare, nell'essudato delle vie respiratorie e nel sangue è oggi riconosciuto da molti, quale appartenente al gruppo dei bacilli delle setticemie emorragiche, e ritenuto come la causa specifica delle infezioni, mentre altri negano questa specificità e la attribuiscono a germi di altra natura.

II. — Il bacillo della peste bubbonica.

Il *bacillo della peste bubbonica* venne scoperto contemporaneamente da Kitasato e da Yersin a Hong-Kong nel 1894. Esso, sia per i suoi caratteri biologici, sia per il suo potere patogenetico, si riavvicina ai bacilli delle setticemie emorragiche degli animali.

1. *Morfologia e biologia.* — Questo bacterio ha una spiccata tendenza al polimorfismo per cui, secondo l'ambiente, può assumere aspetti diversi.

La forma tipica è rappresentata da un bacillo tozzo, lungo circa 1,5 fino a 1,75 μ e largo 0,5-07 μ, con estremità arrotondate, e in questa forma si trova nel contenuto dei bubboni. Nel sangue è un po' più allungato. Le forme degenerative o d'involuzione (cellule bacteriche rotonde ed ellittiche) sono frequenti.

In cultura, nei diversi terreni nutritivi (brodo, siero di sangue, substrati zuccherati, frutta, ecc.), i bacilli si dispongono in guisa da formare catenelle, che ricordano quelle degli streptococchi. Anche negli sputi possono presentarsi sotto questa forma (fig. 55).

Questo bacillo non ha movimenti propri e non possiede ciglia. Qualche volta sembra che sia circondato da una capsula. Si colora bene coi comuni colori di anilina, presenta le sue estremità colorate più intensamente che la parte centrale: non si colora col metodo di Gram.

Il bacillo è asporigeno. La temperatura ottima di sviluppo è 30°, ma può svilupparsi anche a 10° come a 43°-44°. È aerobio, ma può crescere anche come anaerobio nei soliti terreni nutritivi, anche se leggermente acidi. Il miglior terreno nutritivo è rappresentato da una soluzione alcalina di peptone, coll'1-2 % di gelatina (Yersin). Nel brodo e nell'agar si sviluppa con produzione di una sostanza mucoide. Nella gelatina glicerinata si sviluppa senza fluidificarla, anche a 18°-22°. Si sviluppa nel siero di sangue. Arrossa l'agar con laccamuffa.

Si moltiplica nel latte e non lo coagula; non dà la reazione dell'indolo.

In generale si può dire, che le colonie non hanno caratteri speciali di sviluppo.

Il bacillo della peste è molto sensibile all'azione dei comuni antisettici e all'essiccamento. Muore instantaneamente a 100°, in 15 minuti a 70°; a temperature più basse resiste di più. La luce solare, anche quella diffusa, in ispecie i raggi ultravioletti, hanno una rapida azione deleteria sulla virulenza del germe. Nei cadaveri a 0° i bacilli si mantengono vivi fino 140 giorni, alla temperatura di 30°-35° almeno 5 giorni.

Le tossine del bacillo della peste sono *endocellulari* o *nucleoproteidi* (Lustig e Galeotti); esse hanno azioni specifiche, specialmente studiate da Galeotti e dai suoi collaboratori, su molti organi e tessuti e sovratutto sul cuore.

2. *Peste spontanea e sperimentale negli animali.* — Questo argomento

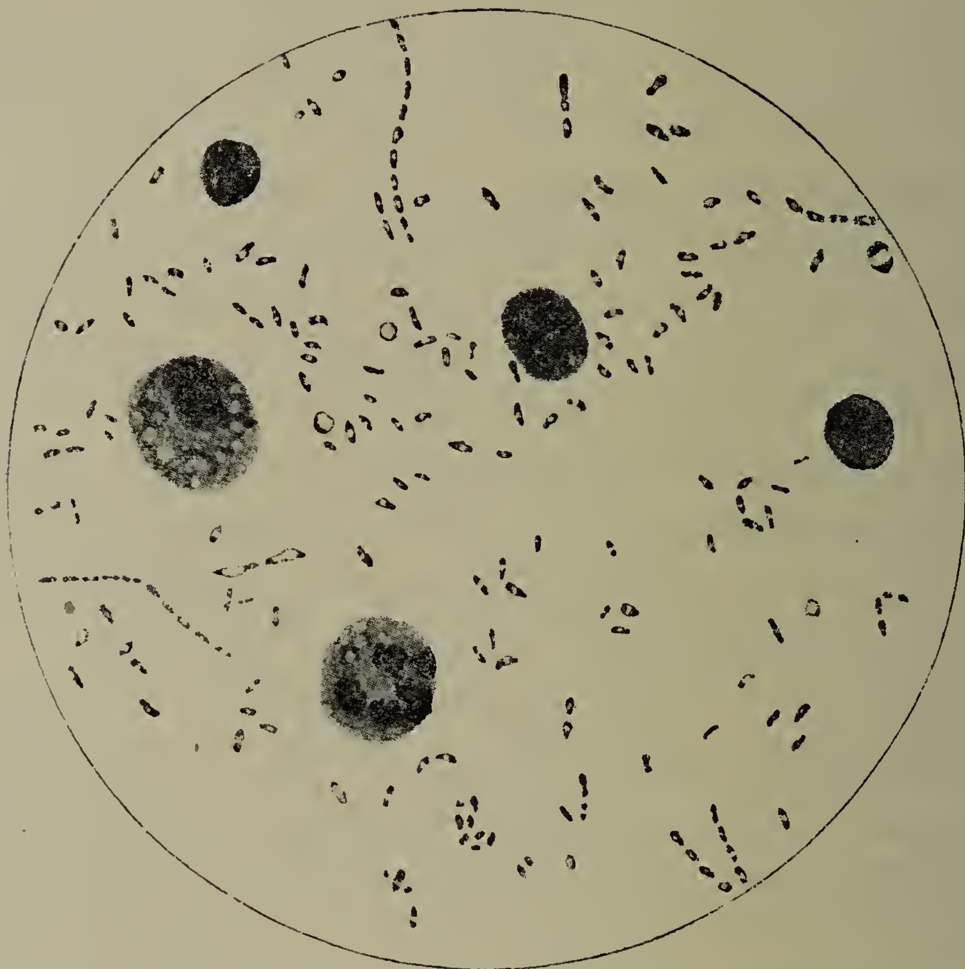


Fig. 55. — *Bacilli della peste bubbonica* nello sputo (polmonite pestica). I bacilli si presentano anche riuniti a catenelle. Ingr. 1000 d.

è assai importante, perchè si riconnette a quello della *diffusione della malattia.*

Alcune *specie animali* (topi, scimmie, maiali, gatti, cani) ammalano spontaneamente di peste, ancor prima degli uomini, e sono invero poche le specie animali immuni dalla peste naturale e da quella sperimentale. I ratti, i topi e alcuni insetti (pulci, mosche, formiche, cimici) sono gli animali che diffondono il parassita della peste: la malattia in genere si manifesta in forma epidemica prima fra i ratti, poi fra gli uomini. A bordo delle navi infette si trovano ratti e topi morti di peste, che diffondono l'infezione.

I topi ammalano in forma acuta con setticemia, oppure in forma cronica con localizzazione prevalente nei gangli addominali. Le specie di topi che diffondono la malattia (deiezioni, carogne di topi morti), sono il *mus rattus*, ratto nero delle abitazioni e delle navi, il *mus decumanus*, ratto grigio delle chiaviche, ed il *mus alexandrinus*, o ratto

egiziano. L'infezione da topo a topo avviene, o perchè questi animali si divorano fra loro, vale a dire in via alimentare (negata da taluni, come dal Nuttall, ammessa da Kolle, da Kister, da Berestneff e da Klein) o per mezzo delle pulci, di cui la più comune ospite dei topi, è la *Pulex cheopis*: secondo il Nuttall anzi sarebbe questa l'unica via di diffusione della peste fra i topi. Egli, tenendo insieme a lungo topi infetti con topi sani, non ha osservato il contagio, se previamente i topi erano stati privati delle loro pulci; nel tubo digerente delle pulci il bacillo si moltiplicherebbe; questi insetti conserverebbero l'attitudine ad infettare i topi, anche 15 giorni dopo essere stati infettati, in tempo di epidemie; fino a 7 giorni soltanto nei periodi di sosta delle epidemie. Dobbiamo, dire che taluno (Hunter) considera esagerata l'importanza, che si dà al morso degli insetti; questi agirebbero in via solo meccanica, non avrebbe luogo un succhiamento e conseguente moltiplicazione dei bacilli nel corpo degli insetti. Però la Commissione indiana notò, che gli escrementi delle pulci, che hanno succhiato sangue infetto, contengono bacilli vivi e virulenti, e questi escrementi, depositati sulla pelle e sulle vestimenta sono causa di infezione, quando la pelle sia lesa negli strati cornei.

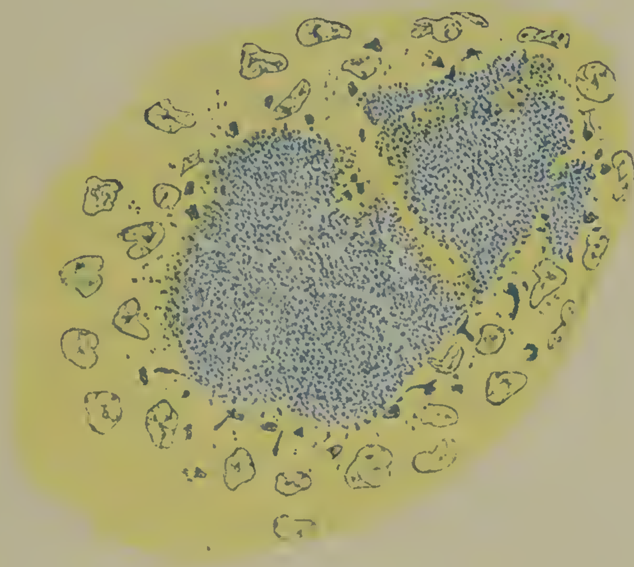


Fig. 56. — Colonie di *bacilli della peste bubbonica* in una milza di cavia. Colorazione con il violetto di metile. Ing. 700 d.

L'uomo può quindi essere infettato da un altro uomo, dai topi, dalle pulci o da altri insetti che, secondo Hunter, potrebbero essere anche non succhiatori. Pare che anche la *Pulex cheopis* possa essere parassita dell'uomo, oltre che dei topi, e contribuire essa pure alla trasmissione della peste dal topo all'uomo.

La *cimex lectularia* e le zecche possono anche trasmettere la peste.

Oltre i ratti, diffondono la peste altri rosicanti (spermofili, marmotte, e il *Tarabagan* o *Arctomysbobac* della Mongolia).

La *peste* si può provocare *sperimentalmente* colla inoculazione di piccole quantità di culture virulente nella cavità peritoneale, o sotto cute, o nella coda o sulle mucose nasale o congiuntivale, o direttamente nel sangue degli animali recettivi (topi, ratti, cavie, conigli), oppure *per os*. In tutti i casi la morte avviene rapidamente; se l'in-

fezione fu fatta nella cavità peritoneale, in meno di 24 ore; se sotto cute, dopo qualche giorno, con i fenomeni clinici e le alterazioni anatomo-patologiche, simili a quelle che si riscontrano nella peste dell'uomo. In quest'ultimo caso, i bacilli si trovano numerosi nelle ghiandole linfatiche tumefatte, nella milza (fig. 56), sono poco numerosi nel sangue, a meno che si tratti di setticemia. Nelle forme a decorso piuttosto lento si ha talora una infezione simile alla *piemia*.

La *polmonite pestica* si produce facendo inalare all'animale culture virulente, o introducendo i bacilli virulenti nella trachea.

3. *La peste umana e le sue forme cliniche.* — La peste è una malattia endemica in molti paesi. Probabilmente il bacillo vegeta in forma saprofitica o con piccola virulenza tra i roditori; ma di quando in quando la sua virulenza si può rafforzare ed allora compaiono epidemie tra gli uomini, le quali poi si diffondono ad altri luoghi anche lontanissimi.

Focolai endemici della peste sono stati riconosciuti in Asia (Persia, Turkestan, regione dell'Imalaia, Siberia, Mongolia) e in Africa presso il Lago Vittoria e nella regione di Bengasi.

Le epidemie di peste in varie epoche si sono diffuse in Europa ed hanno prodotto grandissime stragi.

Esse sono di due tipi ben distinti clinicamente ed epidemiologicamente.

Primo tipo. — *Peste bubbonica o ghiandolare,* caratterizzata sovratutto da adeniti inguinali, ascellari, cervicali. Nel tessuto delle ghiandole ingorgate si trovano i bacilli in enorme quantità. Inoltre si producono anche lesioni del tessuto cellulare ed epidermico, in modo che alcuni distinguono una forma *cellulo-cutanea* (Choksey). Il bacillo però subito passa nel sangue e si ha allora una forma di *setticemia primaria.* Si possono avere anche localizzazioni intestinali, e quindi una forma *gastro-intestinale* (Lustig, Wilm, Wu).

Le epidemie di queste forme di peste sono sempre sostenute da epizoozie dei ratti e la trasmissione della malattia avviene, come sopra si è detto, dai ratti all'uomo per mezzo delle pulci. La mortalità è assai elevata e va dal 50 al 90 %.

Secondo tipo. — *Peste polmonare.* — La malattia è tutta diversa ed ora si tratta d'una vera polmonite, non differente da quelle prodotte da altri microrganismi. I bacilli vegetano nel polmone e si trovano in grandi quantità nell'espettorato. L'infezione si trasmette da uomo ad uomo mediante l'espettorato, che, nei colpi di tosse, vien proiettato sotto forma di goccioline, e può essere inalato dalle persone circostanti. Nella terribile epidemia di polmonite pestica in Manciuria (1911) i ratti non erano infetti.

La mortalità della peste polmonare è del 100 $^{0}/_{0}$.

La *diagnosi* della peste è molto importante per ragioni profilattiche. Non è difficile farla col solo esame clinico nelle forme bubboniche, esame che può essere rafforzato dall'osservazione di preparati microscopici del succo del bubbone. Per le forme setticemiche o polmonari basta la ricerca bacteriologica (culturale e microscopica) del sangue e dell'espettorato.

È sovratutto importante l'esame dei cadaveri dei ratti, perchè la mortalità di questi preludia allo scoppio dell'epidemia umana. L'esame bacteriologico dei ratti si fa con le solite modalità, e si tien conto sovratutto delle ghiandole ingorgate.

Vi è poi un metodo assai utile, in uso quando si tratti di ratti già in preda alla putrefazione, che si chiama di *arricchimento biologico* (Albrecht e Gohn) e che consiste nello strofinare sulla cute dell'addome di una cavia, acconciamente rasata, un po' del materiale sospetto.

I bacilli della peste, se ve ne sono, penetrano allora attraverso le sottili scalfitture della cute, e producono nelle cavie una forma di peste lenta, ma caratteristica.

4. *Immunità verso la peste. — Vaccinazioni. — Sieroterapia. — Agglutinazioni.* — Non esiste un'*immunità* di sesso o di età o di razza per la peste. Gli Europei, che dimorano in Asia o in Africa, sono meno sensibili all'infezione, perchè vivono in condizioni igieniche migliori che rendono meno probabile il contatto coll'agente infettivo. Dopo aver superato una volta la malattia si acquista l'immunità.

Mediante le *vaccinazioni* si ottiene, con relativa facilità e rapidamente, un'*immunità attiva* contro la peste.

Le prime esperienze d'*immunizzazione* sugli animali, sensibili alla peste, vennero fatte dal Yersin, inoculando in essi colture attenuate, e dal Lustig e dal Galeotti, adoperando il nucleoproteide, che si ricava direttamente dai bacilli virulenti della peste, coltivati in agar, mediante un processo chimico molto semplice. Le proprietà biologiche di questo nucleoproteide vennero ampiamente studiate (Lustig e Galeotti, Federici, Dessy, Javal ed altri), e le proprietà vaccinali sugli animali anche da Kolle, da Tavel e dai suoi collaboratori all'Istituto vaccinogeno di Berna.

Gli *animali* (topi, ratti, scimmie), vaccinati con minime ma crescenti quantità di questa sostanza, reagiscono con fenomeni generali e talvolta locali, e sono, dopo qualche giorno, refrattari alle forme più gravi (intraperitoneali) d'infezione col bacillo della peste virulento.

La sostanza vaccinante, che si conserva allo stato secco ed è esat-

tamente dosabile, produce nell'uomo, in dose di pochi milligrammi, una reazione locale (leggera tumefazione, arrossamento) al punto di inoculazione e una febbre lieve, di breve durata. Sull'uomo vennero eseguite numerose vaccinazioni preventive con questo vaccino (Dessy, Lustig e Galeotti, Polverini ed altri) senza inconvenienti. Negli ultimi dieci anni furono eseguite un grandissimo numero di vaccinazioni nell'uomo, col vaccino preparato secondo il metodo Lustig-Galeotti, dall'Istituto vaccinogeno di Berna, con ottimi risultati. Anche di recente Castellani vaccinò efficacemente a Colombo con questo vaccino molte persone.

In India e poi altrove si eseguirono da Haffkine e da altri molte migliaia di vaccinazioni, a scopo profilattico, colle culture integrali del bacillo della peste, attenuate mediante il riscaldamento.

Altri metodi consistono nel trattamento combinato di culture uccise e di siero antipestoso (Calmette e Salimbeni); o con culture vive o attenuate mescolate con siero immunizzante (Strong): metodo questo non scevro pericolo.

I vantaggi, che offre il metodo della vaccinazione mediante una sostanza chimica, facilmente conservabile e dosabile, vennero resi manifesti da Lustig e Galeotti e dall'Istituto vaccinogeno di Berna.

Dai cavalli, ripetutamente vaccinati con dosi crescenti di *vaccino chimico* si ricava un *siero* dotato di proprietà curative, specialmente per le forme di peste con bubboni, per l'uomo, per le scimmie e per i topi (Lustig e Galeotti, Choksey, Polverini, Mayr, Schottelius e molti altri).

Yersin ricava dai cavalli, trattati ripetutamente con culture virulente di peste, un siero che ebbe larga applicazione specialmente in India e in Europa. Con un metodo analogo il Roux prepara un siero contro la peste, di azione molto debole. La sieroterapia nella peste dà buoni risultati nelle forme bubboniche, trattate a tempo, ma non nelle altre, il che dipende da vari elementi, che non è qui il caso di discutere: però col siero Lustig e Galeotti la Commissione inglese ha ottenuto discreta percentuale di guarigioni.

Anche il *potere agglutinante* dei sieri degli animali immunizzati coi bacilli della peste, è stato studiato da Polverini, da Kolle e Martini, da Shibayama, e dal Franchetti. Risultò, che il siero dei conigli e delle cavie, trattati con il procedimento Lustig-Galeotti, ha un potere agglutinante, che può arrivare fino a diluzioni di 1 : 100; il siero prodotto dall'Istituto Pasteur avrebbe potere agglutinante anche a diluzioni molto superiori. Sta quindi il fatto, che il bacillo della peste è agglutinabile dai *sieri speficici*, e non da altri, nemmeno da quelli ottenuti con germi, che assomigliano al b. pestifero.

Il siero normale umano non agglutina i ceppi di qualunque provenienza del bacillo della peste.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

Sulle *setticemie emorragiche negli animali*, vedi:

GUERRINI, in LUSTIG, *Malattie infettive dell'uomo e degli animali*, Milano, vol. 1, 1913.

STAZZI, *ibidem* a pag. 931.

Sulla *peste bubbonica*, vedi:

AOYAMA e KITASATO, *Centralbl. f. Bakter.*, 1896.

YERSIN, *Annal. de l'Inst. Pasteur*, 1894-97.

LUSTIG e GALEOTTI, *Accademia medica di Torino*, 1897. — *Deutsche med. Woch.*, 1897.

LUSTIG, *Centralbl. f. Pathlog.* (ricerche istologiche), 1897. — *Relazione sulle ricerche fatte in India.* Pubblicazione del R. Istituto Superiore di Firenze, 1897-98. — *Sulle vaccinazioni, ecc.*, Rosenberg e Sellier, Torino 1899. — *Rivista d'igiene*, Torino 1898, 1899, 1900. — *La Clinica moderna*, 1901. — *Lo Sperimentale*, 1897-1907, 1912.

POLVERINI, *La peste, ecc.*, Niccolai, Firenze 1901.

MÜLLER e FRÖSCH, *Pest* (contiene la bibliografia), Wien 1900.

AGOTE e MEDINA, *La peste bubonique, etc.*, Buenos-Aires 1901 (con bibliografia).

W. E. JENNINGS, *Papers and Statistics relating to Lustig's curative Plague serum*, Bombay, 1901.

HUNTER, *Centralbl. f. Bakter.*, 1906.

Nel *Centralbl. f. Bakter.*, 1907, è contenuta la relazione della commissione inglese per lo studio della peste nell'India.

DIEUDONNE e OTTO in KOLLE e WASSERMANN, *Handbuch der path. Mikroorg.*. Jena 1910-1913.

WU, FUJINAMI, CHRISTIE, *Reports of the international plague conference in Mukden*, 1911.

Sulle *immunizzazioni contro la peste*, vedi:

HAFFKINE, *British Med. Journal*, 1900.

MALENCHINI e GALEOTTI, *Centralbl., f. Bakter.*, 1897.

BANDI e TERNI, *Rivista d'igiene e sanità pubblica*, 1899.

DESSY, *Morgagni*, 1901. — *Lo Sperimentale*, 1905.

KRUMBEIN, TAVEL, GLÜCKSMANN, *Centralbl. f. Bakter.*, vol. XXX, 1901.

FRANCHETTI, *Lo Sperimentale*, 1907, fasc. 6.

LUSTIG e GALEOTTI, *Ibidem*, 1909.

ROWLAND, *Journal of Hygiene*, 1912.

CAPITOLO VI.

Bacilli capsulati e altri bacilli patogeni.

I. — I BACILLI CAPSULATI.

I *bacilli capsulati*, sono di piccole dimensioni, talvolta rotondi, del diametro di 0,8–1 μ, talvolta (in ispecie nei prodotti patologici) con l'aspetto di diplococchi o di diplobacilli, talvolta sono veri bastoncini corti, tozzi, ad estremità arrotondate. Il loro polimorfismo è anche maggiore nelle culture, ove possono apparire perfino come filamenti lunghissimi. Tale variabilità di forme ha fatto dare ad alcuni di essi il nome di *protei*.

Un carattere molto importante è la presenza di una *capsula*, rotonda od ovale, che circonda o una cellula sola o due cellule accoppiate.

I prodotti patologici, in cui crescono questi microrganismi e le loro culture (gelatina e agar) contengono una *sostanza mucosa* o mucoide di aspetto vitrèo. I bacilli capsulati sono *asporigeni, immobili*; non non si colorano col Gram. Non fluidificano la gelatina, dove si sviluppano anche a 10°-12°; l'ottimo di temperatura è 37°.

Anche i caratteri biologici di questi bacilli sono mutevoli, e principalmente in relazione alla proprietà di produrre fermentazioni negli idrati di carbonio.

Sono ospiti frequenti delle mucose dell'uomo e degli animali.

Il potere patogeno di questi bacilli è sopratutto manifesto nei *topi* (inoculazione sottocutanea o intravenosa), nei quali provocano la morte per setticemia: sono molto tossiche le loro culture (endotossine). I conigli e le cavie sono poco sensibili. I metodi di agglutinazione, di bacteriolisi non dànno risultati.

La resistenza di questi bacilli non è notevole: muoiono a 80°, dopo pochi minuti; resistono a lungo al disseccamento.

Nell'uomo i bacilli capsulati determinano malattie locali e generali.

La classificazione dei bacilli capsulati, come viene proposta dal Wilde, dal Bertarelli, si basa sopra caratteri incerti, incostanti; la classificazione del Banti si fonda più su criteri pratici, che su criteri scientifici.

Il Banti riunisce i bacilli capsulati nei seguenti tre gruppi:

1.° gruppo: *mucoso* . .	bac. rhinoscleromatis, bac. ozoenae;
2.° gruppo: *muco-perlaceo*	bac. aerogenes, bac. pneumoniae Friedländer, bac. caps. pneumonicus, proteus hominis capsulatus, proteus caps. septicus, bac. caps. septicus, bac. icterogenes capsulatus, bac. canalis capsulatus, bac. caps. Pfeiffer;
3.° gruppo: *coliforme* . .	bac. caps. putrificus, bac. lactis innocuus.

La differenziazione tra le specie di un medesimo gruppo è poco sicura, perchè basata sui mutevoli caratteri culturali e di fermentazione di questi microrganismi.

Alcune specie di bacilli capsulati sono saprofitiche (b. *capsulatus putrificus*, b. *canalis capsulatus*, b. *lactis innocuus*), e non hanno un potere patogeno. Fra i patogeni, la specie più comune è il *bacillo capsulato della polmonite* di Friedländer.

Il bacillo di Friedländer è lungo in media 1-2 μ; talvolta i bastoncini sono riuniti a due, sono immobili e non presentano spore. La capsula, che li circonda, è più evidente nei bacteri ricavati dal pus, dagli escreati, dal sangue, anzichè in quelli ricavati dalle culture.

Il pneumobacillo non determina essudati fibrinosi, ma può produrre delle polmoniti lobari atipiche (Banti), con un essudato emorragico purulento e sulla pleura un essudato siero-purulento; è spesso causa di broncopolmoniti con essudato filante e vischioso, talora di angine, di otiti medie, riniti, meningiti. Produce anche setticemie e piemie primitive.

Altre specie patogene, e capaci di dare setticemie, sono pure il *proteus hominis capsulatus* (Bordoni, Uffredduzzi), il *proteus capsulatus septicus* (Banti), il *b. septicus capsulatus* (Banti).

Un'altra specie molto conosciuta è il *bacillo del rinoscleroma*, che è una malattia cronica, caratterizzata da un ispessimento della mucosa e dello scheletro nasale dell'uomo, e che si estende talvolta alla faringe, alla trachea e alla cavità boccale.

Nei noduli del rinoscleroma vennero trovati, prima dal Frisch e poi

dal Paltauf, bacilli raccolti a gruppi, circondati da una sostanza mucosa e spesso inclusi e circondati da una grande capsula, e contenuti da speciali elementi cellulari, che vennero descritti da Mikulicz e che costituiscono il tessuto di granulazione (granuloma), proprio di questa affezione morbosa.

Questi microrganismi, ottenuti dal Paltauf in cultura pura, provocano, se vengono inoculati nella camera anteriore dell'occhio degli animali da esperimento (cavie), un tessuto di granulazione.

I bacilli trovati nel rinoscleroma non si possono facilmente distin-

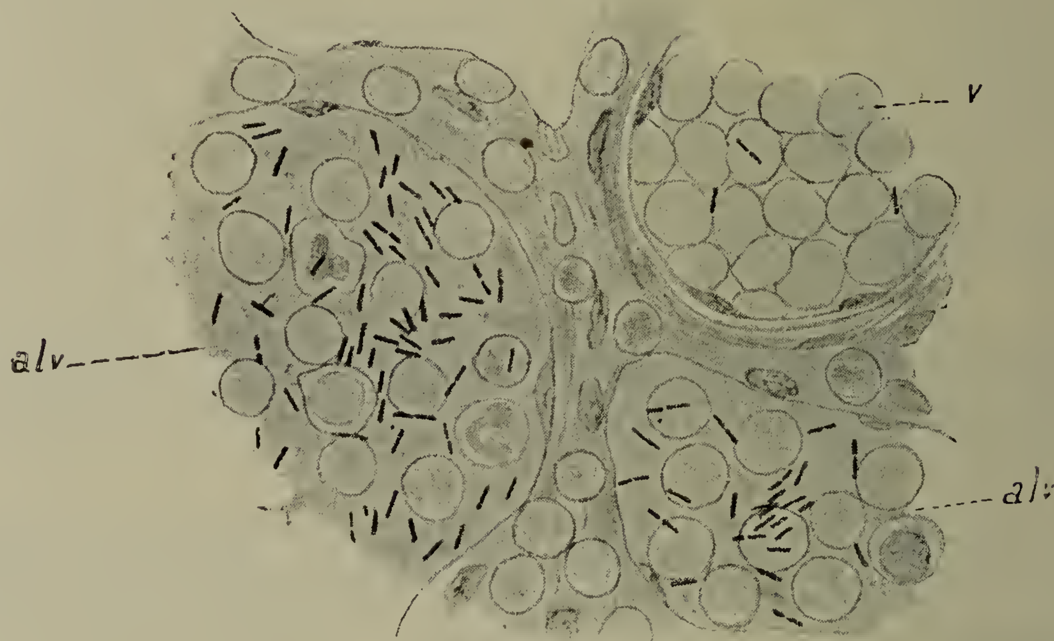


Fig. 57. — *Bacilli capsulati della polmonite : alv*, alveoli polmonari con bacilli ; *v*, vaso sanguigno con qualche raro bacillo.

guere, nè per i loro caratteri biologici, nè per quelli patogeni, da altre forme bacillari consimili e specialmente dal *bacillus mucosus capsulatus*, che spesso si vede nel muco nasale di persone affette da *ozena*, insieme con altri microbi, pure di forma bacillare e capsulati.

L'*ozena* è una affezione con produzione di un essudato muco-purulento, fetente, che si dissecca a croste e porta all'atrofia della mucosa. Non è però sicuramente dimostrato, che i bacilli capsulati che furono trovati nell'ozena ne siano, a preferenza di altri, pure presenti sulle mucose con una certa costanza, la causa specifica.

Il *b. aerogenes* fu trovato nelle vie urinarie, il *b. icterogenes capsulatus* in un caso d'itterizia emolitica febbrile (Banti).

Il *b. pneumonicus capsulatus,* che venne descritto in qualche caso quale specie diversa del bacillo della polmonite del Friedländer, differirebbe da questo per la evidenza e la costanza della sua capsula.

I *protei* e il *b. capsulatus septicus* sono bacilli che formano lunghi filamenti (da 50 a 70 μ) nelle culture in brodo.

I protei sono i principali agenti della *putrefazione*. Sono aerobi o anaerobi facoltativi.

La forma tipica è rappresentata dal *b. proteus vulgaris* del Hauser (Hauser, Sanfelice), dal quale derivano alcune altre varietà, come il *proteus mirabilis* e il *proteus Zenkeri*.

I protei si trovano nelle carni ed in altre sostanze organiche in putrefazione, nelle acque inquinate e nell'intestino dell'uomo sano. Determinano forme di grave catarro vescicale, con decomposizione ammoniacale dell'urina, e possono essere anche la causa di altre malattie degli organi orinari. Molto di frequente si trovano associati ad altri germi in flemmoni, ascessi, piaghe da decubito, malattie polmonari, ecc. I protei possono determinare fenomeni talvolta gravi di intossicazione in coloro che si cibano di carni che li contengano.

Il *proteo volgare*, o i filtrati delle sue culture, inoculati in grande quantità nel sangue o nella cavità peritoneale degli animali, suscitano gravi fenomeni d'intossicazione ed emorragie dei polmoni e degli intestini.

Il proteo determina anche nell'uomo, *infezioni miste*, favorendo coi suoi prodotti di ricambio lo sviluppo di altri microbi patogeni (infezioni puerperali).

Alcuni *protei* vennero isolati da materiali purulenti: così, ad es., dalle infiammazioni purulente articolari si isolò il *b. piogenes*, il *b. foetidus liquefaciens* (Lanz); altri protei, quali il *proteus florescens* (Jäger), vennero isolati dall'urina di persone morte con ittero e nefrite, ed altri infine dai cadaveri. Probabilmente, in questi casi, si tratta di varietà della medesima specie.

Fra i bacilli patogeni per gli animali, che hanno caratteri comuni ai protei, ricordiamo ancora il *b. idrofilus fuscus* (Sanarelli), che uccide le rane ed altri anfibi in poche ore; il *b. ranicida* di Ernst; il *b. salmonicida*; e ve ne sono ancora altri, che vivono nell'acqua, nel terreno e nelle fecce.

Il *b. icterogenes* produce ancor più lunghi filamenti e coagula dopo due settimane il latte, mentre i bacilli capsulati del medesimo gruppo non lo fanno di solito coagulare; anche l'aerogene lo coagula più rapidamente del pneumobacillo.

In questi ultimi tempi ha destato interesse il proteo isolato da Felix e Weil, e indicato con la sigla X19, perchè serve per la diagnosi sierologica del tifo esantematico, essendo agglutinato dal sangue degli ammalati (v. il paragrafo sul tifo esantamatico).

II. — Il bacillo dell'ulcera molle o venerea.

Questo microrganismo fu descritto dal Ducrey, che lo isolò per primo dall'essudato dell'ulcera molle. È piuttosto piccolo, poichè le

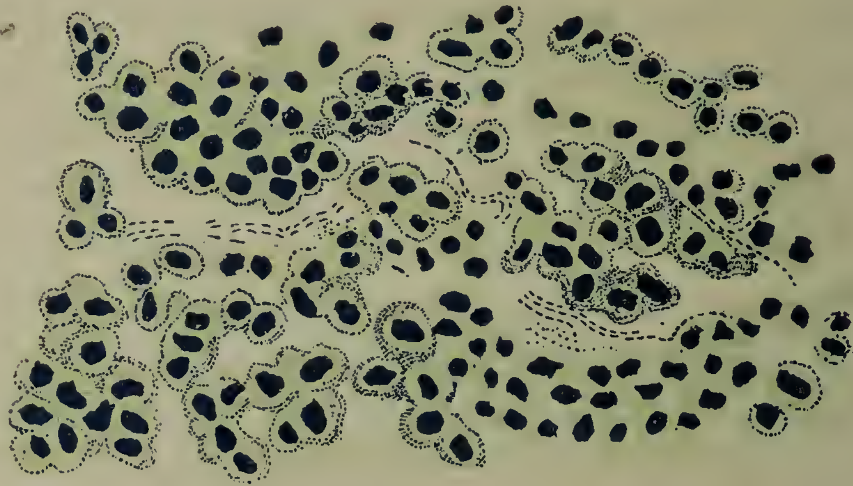


Fig. 58. — *Bacilli dell'ulcera molle* nel tessuto (secondo Petersen). Ingr. 800 d.

sue dimensioni sono di 1,50-2 μ in lunghezza e 0,50-1,0 μ in larghezza; è sottile, con estremità arrotondate e si presenta talvolta leggermente strozzato nel mezzo, in guisa da assumere l'aspetto di un 8.

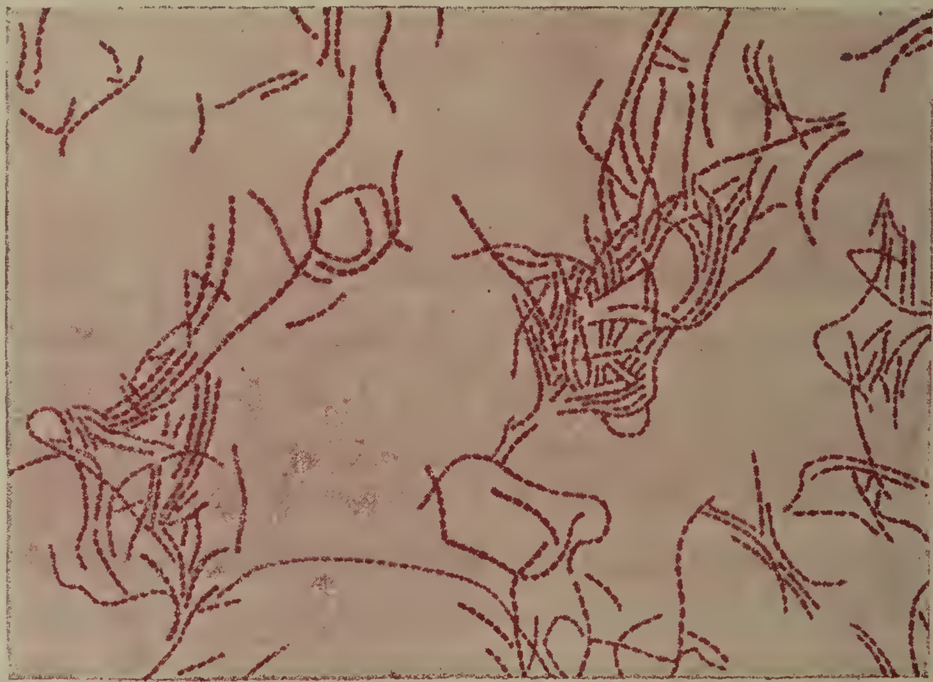


Fig. 59. — Cultura pura di *bacillo dell'ulcera molle*, su agar-sangue (di coniglio) secondo Besançon; zona marginale di una colonia. Ingr. 1200 d.

In genere molte cellule si uniscono insieme a catenella, onde ha anche ricevuto il nome di streptobacillo.

Si colora facilmente, ma non resiste al Gram.

Venne trovato anche dal Velander e dal Kreftig nei linfociti e li-

bero fra questi. Il Kruse, il Petersen ed altri lo studiarono nei tessuti, dove si dispone a catenelle fra gli elementi cellulari dell'ulcera (fig. 56). Nell'interno delle cellule lo si trova più di rado.

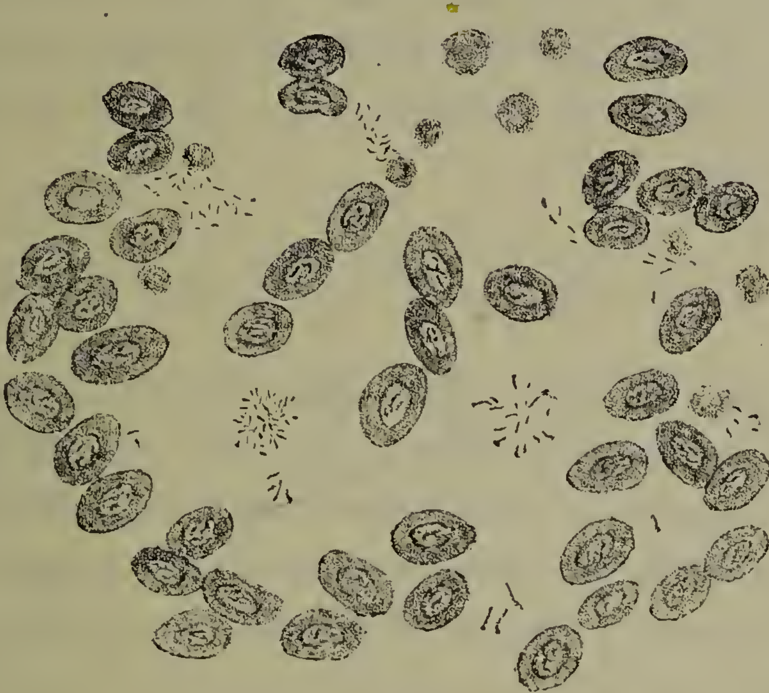


Fig. 60. — Sangue di colombo con *bacilli del mal rosso dei suini* (sec. Schütz). Ingr. 500 d.

Il terreno, che meglio si presta per coltivare lo streptobacillo, è l'agar mescolato col sangue di coniglio o d'uomo o di cavia. Quivi si sviluppa, entro le prime 24 ore, sotto forma di colonie puntiformi, trasparenti, che non confluiscono. Il bacillo, ricavato dalle culture, è polimorfo; assume l'aspetto a catenelle molto lunghe nelle culture in agar-sangue (acqua di condensazione). È immobile; muore a 38°; non resiste al disseccamento o all'azione dei comuni agenti chimici. I bacilli, ricavati dalle culture, provocano, se inoculati nell'uomo (dopo 2-3 giorni) o nelle scimmie, l'ulcera venerea. Lo streptobacillo provoca, nel punto d'innesto, una necrosi ed intorno una reazione infiammatoria.



Fig. 61. — Cultura in gelatina del *bacillo del mal rosso dei suini.*

L'uomo è molto sensibile all'azione di questo microrganismo, e anche per gli animali la sensibilità è evidente, tranne che per la cavia, la cui immunità naturale può essere diminuita con un trattamento coll'acido lattico nei tessuti dell'animale (Himmel).

I prodotti di ricambio di questo bacillo sono quelli che provocano, secondo Ducrey, la *suppurazione* (bubboni inguinali virulenti ed avirulenti).

Dal pus dell'ulcera e dal succo dei bubboni (adeniti) si ricavano, oltre il bacillo in parola, cocchi piogeni (*infezione mista*); vi si trova naturalmente la spirocheta pallida della sifilide se si tratta d'infezione o ulcera mista.

III. — Il bacillo del mal rosso dei suini.

Questo microrganismo, che dal Löffler, che lo scoprì, fu chiamato *b. erisypelatis suum* ha le dimensioni di 1-4 μ in lunghezza e 0,1-02 in larghezza. È immobile e asporigeno. Si colora col Gram. Nei tessuti il bacterio appare più piccolo, è riunito a gruppi, mentre nelle culture in brodo-siero forma filamenti sottili e lunghi (forme involutive?). Si sviluppa su tutti i terreni di coltura meno che sulle patate. Sono caratteristiche le colonie su piastre di gelatina, che ricordano, osservate ad un debole ingrandimento, la fine struttura dei corpuscoli ossei. Rigoglioso è lo sviluppo nel brodo con 1 $^0/_0$ di siero di montone.

È un germe resistente ai soliti agenti termici e chimici e alla putrefazione.

Il b. erisipelatoso produce il mal rosso dei suini, malattia infettiva setticemica acuta o cronica, con alterazioni flogistiche in speciali regioni (endocardio, cute). L'animale contrae la malattia spontaneamente per ingestione del germe. I bacilli si diffondono con le feci, che inquinano gli alimenti e l'acqua.

Non si conosce la natura dei suoi prodotti tossici.

Con culture virulente, inoculate sotto cute, si uccide in circa due o quattro giorni il topolino bianco e grigio, il piccione. È più resistente il coniglio. Il germe è innocuo per l'uomo, tranne che penetri nella pelle attraverso ferite, nel quale caso produce un'affezione locale, con interessamento dei gangli linfatici vicini.

Il porco, che ha superato la malattia, rimane durevolmente immune. La vaccinazione con due vaccini, consistenti in culture attenuate in diverso modo, conferisce l'immunità. È in uso anche la siero-vaccinazione e la siero-terapia.

Il *b. erysipelatis suum* viene generalmente identificato col *bacterium murisepticum* (Flügge) o per meglio dire il primo non sarebbe che una varietà del secondo, adattatasi ai suini e divenuta per loro patogena.

Il *b. murisepticum* è l'agente specifico della *setticemia dei topi*, ma-

lattia spontanea di questi animali descritta per la prima volta dal Koch.

Rosenbach trovò, in un'affezione erisipelatosa dell'uomo, un microrganismo simile ai due ora ricordati, ed afferma l'esistenza anche di un'altra varietà. patogena per l'uomo. Ma di ciò non si sono avute conferme.

IV. — Il bacillo piocianeo.

Il *b. pyocyaneus* è caratterizzato dalla proprietà di produrre una sostanza colorata bleu o verde, e fluorescente (*piocianina*). Si trova nel *pus* a cui conferisce la detta colorazione; da ciò il nome.

È patogeno per l'uomo e per gli animali. (Gessard, Charrin). Le sue dimensioni sono 1-6 μ in lunghezza, 0,5-0,6 μ in larghezza.

Cresce su tutti i terreni di colture, è aerobio, facoltativo, ma produce il suo pigmento soltanto in presenza dell'ossigeno, e a preferenza alla temperatura di 37°. Scioglie rapidamente la gelatina. Non resiste all'essiccamento; muore in 10 minuti a 60° ; resiste all'umidità e agli antisettici. Inoculando in circolo ad un coniglio una cultura virulenta di questo microrganismo, l'animale presenta febbre, albuminuria, diarrea. Se la quantità di cultura inoculata è molto piccola, l'animale dimagra e presenta paralisi negli arti, accompagnate da contratture. Talvolta, in questi casi, si ha degenerazione amiloide del rene.

L'inoculazione intraperitoneale provoca rapidamente la morte. L'iniezione sottocutanea dà luogo alla formazione di un ascesso, seguìto da ulcerazione.

Produce fermenti che coagulano e peptonizzano il latte, ed enzimi bacteriolitici e proteolitici. Dalle brodoculture si ricava la piocianasi (Emmerich e Löw). Menini ottenne da questo bacillo, col metodo Lustig e Galeotti, un *nucleo-proteide* con proprietà flogogene.

Nell'uomo il b. piocianeo venne trovato in parecchi casi d'infiammazione purulenta, e sembra che questo bacillo, molto diffuso nel mondo, e che venne trovato sulla pelle e sulle mucose di persone anche perfettamente sane, possa in certe condizioni divenire patogeno, specialmente per i bambini (infezioni piocianiche o *piocianosi*).

Microrganismi affini al piocianeo sono : il *b. florescens liquefacens*, il *b. flavoaromaticus* e qualche altro cromogeno più raro.

V. — Il bacillo della pertosse.

Bordet e Gengou nel 1906 isolarono dagli espettorati di malati di *pertosse* o *tosse convulsiva* un bacillo *emofilo*, simile al bacillo di Pfeiffer, e, per varie ragioni, credettero riconoscere in esso l'agente specifico della malattia. Questa conclusione fu da alcuni autori confermata, da altri invece negata, dimodochè l'eziologia della pertosse è ancora incerta ed oscura: anzi in genere si usa mettere la pertosse tra le malattie od eziologia sconosciuta.

Più di recente molti altri autori tornarono sulla presenza quasi costante del bacillo di Bordet e Gengou negli ammalati (Klimenko, Wollstein, Mazzi, Seifert, Inaba), mentre altri si occuparono di vedere se sussistano relazioni sierologiche (agglutinazione, deviazione del complemento) tra il sangue degli infermi e i bacilli ottenuti nelle culture. Anche su ciò i resultati furono discordi; negativi per alcuni (Fraenkel, Wollstein), positivi per altri (Gengou e Bordet, Klimenko, Porcelli).

Il Klimenko poi riuscì a dimostrare la *trasmissione* sperimentale della *pertosse* in 5 scimmie, inoculate col bacillo di Bordet e Gengou per via nasale e tracheale; due altre scimmie, messe a contatto con quelle infette, contrassero la malattia: Fraenkel ottenne gli stessi risultati.

Il bacillo di Bordet e Gengou è corto, ad estremità leggermente arrotondate: nell'espettorato e nelle culture il bacillo si presenta isolato per lo più, talvolta appaiato. È immobile, senza ciglia, privo di capsula: non è sporigeno: è aerobio, Gram-negativo: non si colora collo Ziehl.

Oltre queste ricerche di Bordet e Gengou è da ricordare un lavoro del Manicatide di Bucarest, il quale dice di avere isolato, sino dal 1903 un bacillo speciale, che ritenne agente specifico della malattia e chiamò *bacillo z*. Per identificarlo praticò l'agglutinazione e la deviazione del complemento con antigene preparato da questo bacillo: i risultati sarebbero stati positivi.

I tentativi di trattare specificamente con vaccini e con sieri la pertosse, ebbero risultati non troppo soddisfacenti (Bordet, Baker e Menschikoff); un benevolo influsso sugli ammalati e molto valore profilattico nelle ricerche sperimentali avrebbe invece ottenuto Klimenko, con sieri immuni, ottenuti prima con culture morte e poi vive di bacillo di Bordet e Gengou.

Già in America, e recentemente a Tunisi, anche Nicolle e Conor hanno usato la vaccinoterapia, inoculando culture vive di bacillo di Bordet e Gengou per via sottocutanea: questo metodo ha dato risultati molto incoraggianti.

VI. — Il bacillo di R. Pfeiffer.

Il Pfeiffer nel 1892 isolò dagli espettorati di infermi d'*influenza* un bacillo, che affermò essere la causa specifica di questa malattia. Tale conclusione trovò subito conferme, e così il bacillo stesso fu chiamato *b. dell'influenza.*

Ben presto però sorsero dubbi sul valore eziologico di questo microrganismo, perchè esso è stato trovato nei sani e nelle mucositi dei morbillosi (Picchi e Giarré), in varie affezioni dell'apparato respiratorio, accompagnanti la difterite, la pertosse, ecc.; mentre d'altro lato in forme di vera influenza sono assenti i bacilli di Pfeiffer.

Così Rosenthal, Besançon, ecc., ammettono che i bacilli in questione siano saprofiti delle mucose normali; anche il Banti non sa spiegare la rapidità della diffusione dell'influenza, la resistenza del suo virus (trasportato dall'Europa in America mediante lettere) coi caratteri biologici del bacillo di Pfeiffer, che è pochissimo resistente, e dovrebbe trasmettersi solo con gli sputi: anch'egli inclina a ritenere quest'ultimo come un ospite abituale o quasi di alcune mucose, il quale, tutt'al più, potrebbe talora acquistare un'azione patogena; ma l'agente vero dell'influenza sarebbe ancora sconosciuto.

Nella recente pandemia d'influenza solo pochi autori sono rimasti fedeli al concetto di Pfeiffer, mentre la grande maggioranza è ormai di opinione, che il b. di Pfeiffer non rappresenti, che una infezione secondaria o concomitante dell'influenza, la quale è anche meno frequente d'altre infezioni concomitanti, prodotte da cocchi patogeni.

Ormai si può affermare, che l'influenza è una di quelle malattie a virus sconosciuto con associazioni bacteriche, e noi infatti ne tratteremo insieme ad altre malattie infettive di eziologia ignota.

Non di meno è certo, che il b. di Pfeiffer, che non si può chiamare più bacillo dell'influenza, ha la capacità di acquistare potere patogeno e produrre malattie delle vie respiratorie e della pleura, col tipo di infiammazioni sierose e purulente.

Il b. di Pfeiffer è una delle più piccole specie che si conoscano e ha le dimensioni di 0,2-0,3 μ; è immobile, talvolta sta isolato, spesso si trova accoppiato, e forma talora sottili catenelle. Non è sporigeno. Negli escreati si trova riunito in ammassi e qualche volta si riscontra nell'interno dei leucociti. Si tinge bene col liquido dello Ziehl e con quello del Löffler, purchè si lasci il vetrino qualche tempo a contatto colla soluzione colorante. Non si colora col metodo di Gram. È un parassita *aerobio obbligato.*

Resiste poco all'essiccamento: muore a 60°; non resiste all'azione

dei comuni disinfettanti. Si *sviluppa* a colonie isolate, piccolissime, bianche, simili a goccioline, a 37° e anche a 26° - 42° ma soltanto nei terreni nutritivi (agar) che contengono emoglobina, sangue di colombo, leucociti, o sangue defibrinato (*germi emofili*). Lo si coltiva dagli sputi, dove si trova numerosissimo. È poco patogeno per gli animali.

Le *sostanze chimiche* (nucleoproteidi), che compongono il bacillo dell'influenza, provocano la suppurazione, sono *tossiche* per l'uomo e per gli animali, e determinano effetti morbosi generali anche d'indole nervosa (Cantani).

Gli esperimenti d'infezione sugli animali da laboratorio non ebbero risultati al tutto favorevoli, forse perchè questi sono naturalmente immuni; essi reagiscono talvolta con fenomeni di avvelenamento (paralisi muscolari, dispnea).

Sono stati anche descritti molti germi *pseudo-influenzali*, i quali si avvicinano per alcuni dei loro caratteri morfologici e culturali al bacillo di R. Pfeiffer. Fra questi degno di particolare menzione è il b. della *congiuntivite acuta (bacterium aegyptiacum* di Koch-Weeks), scoperto da Koch in Egitto e che è causa di una malattia molto contagiosa.

Alcuni di questi bacilli pseudo-influenzali sono *emofili*, vale a dire si sviluppano solo in speciali terreni contenenti sangue, altri invece crescono anche in quei comuni terreni, nei quali non attecchisce il bacillo di Pfeiffer, germe emofilo per eccellenza.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

Sui *bacilli capsulati* vedi:

ABEL, *Die Kapsulbazillen. Kolle e Wassermann Handbuch*, vol. III 1903 (con bibliografia).

BANTI, *Lo Sperimentale*, 1888.

FRIEDLAENDER, *Fortschr. der Med.*, 1883.

MIBELLI, *Monatschr. f. prakt. Dermatol.*, IX, 1889.

DITTRICH, *Zeitschr. Heilkunde*, vol. VIII, 1887.

DUNGERN, *Zeitschr. f. Hyg.*, vol. XVIII, 1894.

SIMONI, *Centralbl. f. Bakt.*, XXVI, 1900.

Intorno ai *bacteri dell'ulcera molle*, vedi:

DUCREY, *Congr. internat. de dermatologie, ecc.*, Paris 1889. — *Monatshefte f. prakt. Dermatologie*, XXI.

KREFTING, *Arch. f. Dermat. u. Syphilis*, 1892. — *Annal. de Dermat. et Syphilog.*, vol. 38.

UNNA, *Monatshefte f. prakt. Dermat.*, 1892, 1895.

PETERSEN, *Centralbl. f. Bakter.*, vol. 13.

ZEISSELL, *Wiener Med. Woch.*, 1896.

COLOMBINI, *Monatshefte f. prakt. Dermat.*, XXIII.

TOMASCZEWSKI, *Handbuch der Geschlechtskrankheiten*, Vienna, 1912 (contiene la bibliografia).

MANTEGAZZA nel LUSTIG, *Malattie infettive, ecc.*, Milano 1913-1914, vol. I, pag. 886-887 (contiene la recente bibliografia).

Sul *mal rosso dei suini*, vedi:

PREISZ, nel *Handbuch der Pathog. Mikroorganismen* di KOLLE e WASSERMANN, 1912, 2.ª ediz. (contiene la bibliografia).

STAZZI, nel LUSTIG, *Malattie infettive, ecc.*, Milano 1914, vol. II, pag. 182.

KIST, *Münch. Jahersbericht*, 1885-86.

PASTEUR E THUILLER, *C. R. de l'Acad. des Sc.*, XCV.

Sul *piocianeo*, vedi:

CHARRIN, *La maladie pyocianique*, Paris 1899.

MENINI, *Sperimentale*, anno LXVI. fasc. 2, 1910.

MC INTYRE, *Journ. of the am. med. Ass.*, 1904, 23 aprile.

RAUBITSCHEK e RUTZ, *Wien. Klin. Wochenschr.*, 1908.

Sulla *pertosse*, vedi:

BORDET e GENGOU, *Ann. Inst. Pasteur*, 1906, fasc. IX, 1907, 1909. — *Centr. f. Bakt.*, 1911.

CASAGRANDI, *Policlinico*, 1906, f. 41.

VINCENZI, *Deutsche med. Wochensch.*, 1898, n. 40. — *Centr. f. Bakt.*, 1902, vol. 31, n. 1.

WOLLSTEIN, *Journ. of exper. med.*, I, 1909.

KLIMENKO, *Centr. f. Bakt.*, 1909, 1910. — *Arch. des Scien. biol. de St. Petersbourg*, 1912.

PORCELLI, *Riv. di Clin. ped.*, 1913, n. 7.

Sul *bacillo di Pfeiffer*, vedi:

BECK, *Handbuch der path. Mikr.* di KOLLE e WASSERMANN, vol. III, Jena 1903

BRUSCHETTINI, *Rif. med.*, 1892-3.

PFEIFFER, *Zeitschr. f. Hyg.*, vol. XIII.

PACCHIONI, *Riv. di clin. ped.*, 1905-6.

GHEDINI, *Centr. f. Bakt.*, 1907.

GIARRÉ, *Riv. di clin. ped.*, 1913.

JOCHMANN, *Ergebnisse d. Allg. Path. u. path. Anat.*, 1909, I (contiene ricca bibliografia).

CAPITOLO VII.

Il bacillo della tubercolosi e i bacilli pseudotubercolari.

Il *b. della tubercolosi* fu per la prima volta osservato dal Baumgarten nei prodotti tubercolari, ma poi fu da Koch bene identificato e riconosciuto quale agente specifico della *tubercolosi*.

Questa malattia è uno dei più grandi flagelli dell'umanità. Di tu-

bercolosi ammala non soltanto l'uomo, ma ammalano anche molti altri animali; e gli agenti specifici della tubercolosi dei mammiferi, degli uccelli e di quelle degli animali a sangue freddo si avvicinano per i loro caratteri morfologici e biologici a quello della tubercolosi dell'uomo.

Questi germi specifici appartengono, assieme ad altri affini (bacillo della lebbra e alcuni comuni saprofiti), al gruppo cosidetto dei *bacilli acido-resistenti*: gruppo che ha proprietà comuni di forma, di cultura e tintoriali.

Fino dai tempi più remoti si è supposto, che la *tubercolosi* fosse una *malattia contagiosa*, trasmissibile da una persona malata ad una sana; ma è al Villemin che spetta il merito incontestabile di aver dato la dimostrazione sperimentale del contagio tubercolare. Inoltre, vero antesignano della scoperta del Koch, egli affermò che il prodotto della tubercolosi, *il tubercolo*, è il risultato della presenza di un *virus* nell'organismo; e che l'inoculazione del tubercolo negli animali sani non agisce per la sostanza visibile e palpabile, costituente il prodotto patologico, ma in virtù di un *agente più sottile*, capace di moltiplicarsi per attività propria, allorchè giunge in contatto con un nuovo organismo.

Il Cohnheim, e poi altri ancora, e in Italia l'Armanni, seguendo il metodo sperimentale, confermarono i resultati ottenuti dal Villemin, resultati allora messi in dubbio e ai quali facevano viva opposizione i più illustri clinici francesi del tempo.

Appena si cominciò a comprendere tutta l'importanza degli studi del Villemin e di quelli del Cohnheim, i patologi francesi e tedeschi si misero alla ricerca di quel *contagio vivo*, che sicuramente doveva risiedere nel materiale tubercolare: il Baumgarten lo descrisse sotto forma di un bacillo, ma non non riuscì però ad isolarlo dal materiale tubercolare; toccava al Koch il merito di coltivare il bacillo su siero di sangue e ottenere le culture pure, e con queste, inoculate negli animali, riprodurre in essi il quadro anatomico della tubercolosi.

I. — Caratteri morfologici e biologici del bacillo della tubercolosi.

Il *b. della tubercolosi*, nei preparati non colorati, si presenta come un bacillo corto, sottile, senza movimento proprio, che contiene talvolta granuli molto refrangenti. Nei preparati colorati è rappresentato da un bastoncino esile, con estremità lievemente arrotondate, immobile lungo da 1,5 a 4 μ, grosso da 0.2 a 0,4 μ (fig. 62, 63, 64). I bacilli

isolati sono talvolta, negli *sputi* e nei *tessuti*, leggermente ricurvi: nei tessuti, là dove lo sviluppo è rigoglioso, si vedono spesso a gruppi, disposti uno accanto all'altro, in guisa da formare una rete, o anche congiunti in treccie.



Fig. 62. — *Bacilli della tubercolosi* negli sputi. Preparato a secco. Colorazione col liquido dello Ziehl. Ingr. 800 d.



Fig. 63. — Colonie di *bacilli tubercolari* da cultura in siero glicerinato. Colorazione con la fucsina. Ingr. 700 d.

Però rare volte si scorgono *filamenti* apparenti o veri, ma soltanto quando lo sviluppo avvenne su speciali terreni o, ad esempio, su vecchie culture in agar (Loubinski). Nelle culture del bacillo della tubercolosi, e rarissime volte anche negli sputi (Marphann e Craig), si videro, in determinate circostanze, certe formazioni claviformi con ramificazioni dicotomiche (Metschnikoff e Maffucci nella tubercolosi aviaria): e perciò si credè da qualcuno, che il bacillo della tubercolosi fosse un parassita pleomorfo. Questa opinione ha incontrato favore, benchè altri (Baumgarten, Bruns ed altri) sian d'opinione, che queste forme non rappresentino altro che stati involutivi del bacillo. A questo proposito conviene ricordare, che Kruse e altri pongono il bacillo della tubercolosi nel gruppo delle *streptotrichee*.



Fig. 64. — *Bacilli tubercolari* nel sangue di un malato di tubercolosi miliare acuta. Ingr. 900 d.

Non è dimostrato con sicurezza, che il bacillo di Koch sia provvisto di un vero *involucro capsulare*, quantunque l'essere i bacilli della tubercolosi molto resistenti agli agenti esterni, specialmente al disseccamento, e l'apparire più sottili, allorchè vengano colorati col bleu di metilene, più grossi quando vengano tinti colla fucsina, lasci sospettare l'esistenza di una membrana. Inoltre nei bacilli della tubercolosi è stata dimostrata la cellulosa.

Spore fino ad ora non sono state osservate con sicurezza. Furono però descritti da alcuni come spore, certi granuli, che si colorano più intensamente con la fucsina carbolica e che probabilmente sono identici ai granuli refrangenti la luce, osservati dal Koch nei preparati non colorati. Il fatto che i bacilli tubercolari sono relativamente poco resistenti al calore, depone contro l'esistenza delle spore.



Fig. 65. — Cultura del *bacillo della tubercolosi* nell'agar glicerinato: un mese di sviluppo (da Roux).

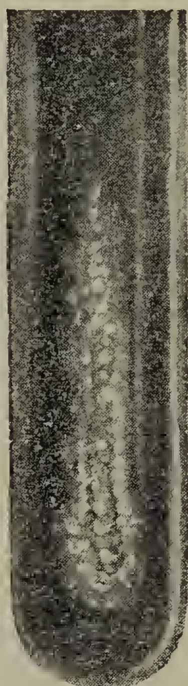


Fig. 66. — Cultura del *bacillo tubercolare* nell'agar glicerinato: sei settimane di sviluppo.



Fig. 67. — Cultura del *bacillo tubercolare* nell'agar glicerinato: quattro settimane di sviluppo.

Nakanishi afferma di essere riuscito, nelle culture in brodo, a mettere in evidenza il nucleo del bacillo tubercolare.

Il bacillo della tubercolosi, come altri bacilli acido-resistenti, si colora molto difficilmente coi comuni colori di anilina in soluzione acquosa. La colorazione si effettua con maggior prontezza, se al colore di anilina si aggiunge un mordente: un alcali, o l'acido fenico,

o l'olio di anilina. I bacilli tubercolari così colorati, *non cedono il colore*, ove siano trattati con soluzioni di acidi minerali e coll'alcool. La cagione di questa speciale resistenza agli acidi ed agli alcool, dipende dal forte contenuto in lipoidi ed in grassi di questi bacteri.

Tutti i metodi di colorazione in uso richiedono una permanenza prolungata del preparato da colorare in un colore di anilina basico, cui sia stato aggiunto un mordente; un decoloramento di tutti gli altri elementi morfologici, contenuti nel preparato; una colorazione di contrasto di questi elementi in confronto del b. della tubercolosi. Non intendiamo esporre a questo posto i metodi di colorazione in uso, di cui i più noti sono:

a) il metodo di Ehrlich (violetto di genziana o di metile, in acqua d'anilina, decolorazione con l'acido nitrico al 2,5 % prima e con l'alcool a 60-80 % poi; ricolorazione con la vesuvina);

b) il metodo Ziehl-Gabbet (colorazione col liquido di Ziehl e cioè con la fucsina carbolica, trattamento successivo col liquido di Gabbet composto di bleu di metilene 1, acido solforico 20, alcool assoluto 30, acqua distillata 50).

Esistono molti altri metodi per i quali rimandiamo ai trattati speciali di bacteriologia e di tecnica.

Secondo Much e Deycke i bacilli tubercolari conterrebbero: albumine, sostanze grasse in genere e precisamente grassi neutri, (nastine lipoidi, e acidi grassi liberi.

Le *culture* del bacillo tubercolare (fig. 65, 66, 67) si ottengono col metodo del Koch, portando con gran precauzione, nel *siero di sangue sterilizzato e coagulato*, alcune particelle di tessuto tubercolare fresco (focolai chiusi di tubercolosi), che non contenga altri bacteri all'infuori del tubercolare. In generale si sogliono usare prodotti provenienti da forme di tubercolosi chirurgica, i tubercoli miliari presi da cadaveri il più possibile freschi, o meglio ancora da animali di laboratorio, resi sperimentalmente tubercolosi. Dopo alcune settimane. se il tessuto è stato bene strofinato sul terreno nutritivo, si vede lo sviluppo del microrganismo.

Un ottimo terreno di cultura per il bacillo tubercolare è il *siero ascitico*. Corrisponde bene anche il solito agar con l'aggiunta del 5 % di glicerina o l'agar preparato in modo speciale (Hesse). Gli altri soliti terreni nutritivi, eccezione fatta per il brodo con peptone acido e glicerina al 4 %, corrispondono un po' meno bene allo scopo; ma anche su quelli puramente vegetali (patate o brodo di patate con l'aggiunta di glucosio, glicerina e somatose), come pure nelle soluzioni di composizione elementare si ottengono delle culture: queste però o hanno debole virulenza, o ne mancano affatto.

La temperatura di 37° è la più adatta: lo sviluppo si arresta quando la temperatura scenda al disotto dei 30°. Le culture in siero di bacillo tubercolare a 37° si distinguono da quelle di tutti gli altri bacteri conosciuti, per la lentezza del loro sviluppo. Occorrono circa quattro settimane per avere una cultura abbondante di bacilli di Koch.

Sull'*agar* glicerinato o sul *siero*, sul quale si sviluppa il bacillo, si formano, dopo alcune settimane, delle squame biancastre, asciutte, che si distaccano facilmente dal substrato lievemente acido sottostante, e non si sciolgono nell'acqua.

Nel *brodo* glicerinato il bacillo tubercolare cresce bene e alla sua superficie si forma una membranella trasparente, la quale dopo alcune settimane si fa secca, grinzosa, spessa e si attacca alla parete del recipiente.

Oggi sono numerosi i metodi, con i quali si ottiene un più rapido sviluppo dei bacilli tubercolari, su terreni di cultura adatti allo scopo. Il bacillo tubercolare ha una necessità grande dell'*ossigeno*, perciò cresce alla superficie; una costante aereazione delle culture esercita un favorevole influsso sul loro accrescimento. Pare che il *muco* favorisca singolarmente lo sviluppo del bacillo nelle culture.

Esistono metodi per coltivare i bacilli tubercolari dallo sputo che è un materiale polibacterico. Fra questi processi di arricchimento meritano speciale menzione quello di Hesse-Heyden, quello di Uhlenhuth (metodo all'antiformina), che ha per fine di distruggere tutti gli altri germi e lascia intatti e coltivabili i bacilli tubercolari.

Non possiamo entrare in altri particolari sui metodi di cultura; sia detto ancora che il b. della tubercolosi non ha notevoli esigenze nutritive, perchè si sviluppa anche in terreni con scarso contenuto proteico, ma in questi cresce più lentamente.

I bacilli cresciuti su terreni adatti, oppure quelli contenuti negli sputi o nei tessuti, si mostrano di molta *resistenza:* sono i più resistenti fra i non sporigeni. Essi sopportano a lungo le temperature molto basse: parimenti tollerano per alcune ore, in ambiente secco, quelle alte (100°); mentre, se l'ambiente è umido, essi vengono distrutti dopo 5-6 minuti ad una temperatura di 95°, e dopo 10 minuti a 70°, dopo un'ora a 60°, dopo quattro ore a 55°. La resistenza, che i bacilli tubercolari offrono al disseccamento, è da ascriversi all'involucro di grasso e di cellulosa.

Le *sostanze disinfettanti* agiscono in vario modo sul materiale contenente i bacilli, a seconda della natura di quest'ultimo. I bacilli contenuti nelle sostanze ricche di albuminoidi, come sarebbero gli sputi,

vengono rapidamente distrutti dall'acido fenico (5 %), dal lisolo (10 %), dall'acqua d'anilina, dall'alcool, dalla formalina (10 %); mentre il sublimato. facendo coagulare lo sputo, preserva i bacteri, che vi sono inclusi, sottraendoli all'azione disinfettante. Il succo gastrico non ha effetto che dopo un'azione continuata da 18 a 24 ore (Zagari); e la bile pare che non abbia azione. È certo che le culture si possono *attenuare* artificialmente, lasciandole a contatto per alcune settimane con l'iodoformio (Troie, Tangl), oppure con l'acido borico (Fischl).

Ignoriamo se esistano varietà di germi tubercolari, naturalmente attenuati. È questa una questione molto discussa, ma non ancora risolta.

La *virulenza* del b. di Koch non è costante. Essa varia a seconda della provenienza dei bacilli e della natura del terreno su cui crebbero.

A completare le notizie morfologiche sul bacillo tubercolare nel senso di determinarne la importanza diagnostica, crediamo opportuno aggiungere alcuni dati sui *bacilli acido-resistenti* in genere, con i quali il b. tubercolare può esser confuso. I bacilli acido-resistenti sono molto diffusi nel mondo esterno e se ne isolarono dal latte, dal burro, dai vegetali, dal secreto di alcune mucose di persone sane. o di malati non tubercolosi, dal contenuto intestinale, ecc.

Generalmente questi bacilli si coltivano a temperatura d'ambiente, e. a differenza del b. tubercolare. si sviluppano in un tempo molto breve. Si avvicinano al b. di Koch alcuni saprofiti, come il *mycobacterium lacticola friburgense* δ di Korn e un bacillo descritto da Preitz.

Tra i bacilli acido-resistenti ve ne sono alcuni che hanno singolare importanza: così quello dello smegma, che si trova nel sacco prepuziale, nelle piccole labbra e in generale nelle vie genito-urinarie, e quelli pseudotubercolari, che producono malattie a carattere nodulare, più o meno somiglianti al tubercolo.

Quello della lebbra si può differenziare dal b. tubercolare per i seguenti caratteri: il primo assume con minor difficoltà i colori basici di anilina in soluzione acquosa; esso è assottigliato ad un'estremità; nei tessuti i bacilli della lebbra sono più spesso intracellulari e riuniti a mazzi di sigaro.

II. — I PROCESSI MORBOSI PRODOTTI DAL BACILLO TUBERCOLARE.

Varie forme morbose, che presentano caratteri diversissimi, debbono la loro origine al bacillo della tubercolosi.

Dopo la scoperta di questo microrganismo, in seguito agli studi fatti dal Koch e da moltissimi altri, si potè stabilire, che le seguenti

forme morbose sono determinate dal bacillo della tubercolosi: la tubercolosi dei polmoni e di altri organi, la turbercolosi miliare acuta, la scrofola delle ghiandole linfatiche; la tubercolosi cutanea (verruche della pelle, il lupus, la tubercolosi ulcerosa); le affezioni infiammatorie fungose delle articolazioni, dei tendini e delle ossa; il tubercolo cadaverico. Anche la pleurite sierosa primitiva è quasi sempre cagionata dal bacillo tubercolare; e per alcuni pure il calazio (Tangl, Macwerek) e l'igroma. In tutte queste varie localizzazioni, in tutti i processi morbosi ora ricordati, si ha una infiammazione proliferante,

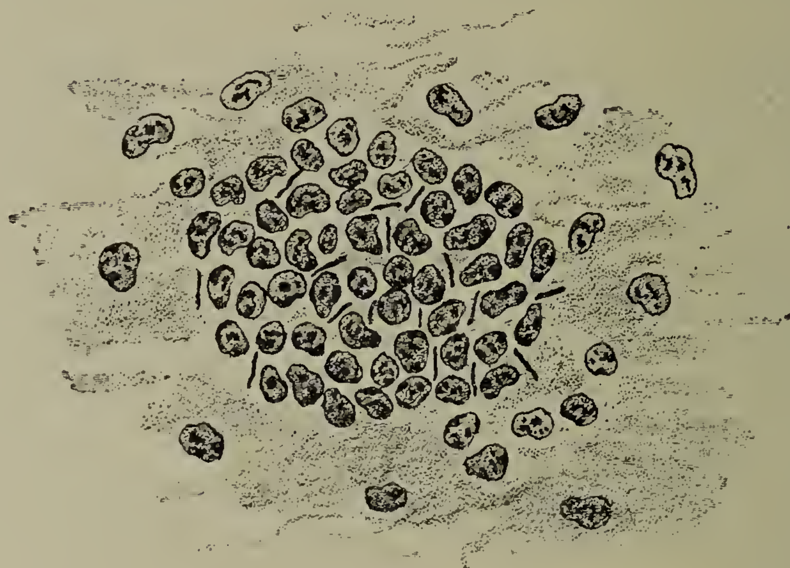


Fig. 68. — *Tubercolo miliare linfatico* con *bacilli tubercolari*. Ingr. 800 d.

che si presenta sotto forma *nodulare*, che nasce e si sviluppa senza vasi sanguigni, e, giunta ad un certo periodo di vita, cade in preda ad un processo regressivo *(necrosi caseosa)*. Questa neoformazione passa sotto il nome di *tubercolo*.

Lo studio della tubercolosi sperimentale ha rischiarato molto la struttura e la patogenesi del tubercolo.

1. *Struttura, origine e sorte del tubercolo.* — La formazione istologica del *processo tubercolare* venne illustrata, meglio che da altri, dal Baumgarten nelle sue importanti ricerche sulla tubercolosi sperimentale, provocata con la iniezione del materiale tubercolare, contenente i bacilli della tubercolosi, nella camera anteriore dell'occhio. Prima d'allora si credeva, che il tubercolo incominciasse da un conglomerato di leucociti, emigrati dal sangue, e che da questi elementi sorgessero successivamente le *cellule epitelioidi* e quelle *giganti*, le quali, sono gli elementi cellulari essenziali del tubercolo.

I tubercoli miliari recentissimi, che sono quelli che meglio si prestano ad uno studio istologico, sono noduletti ben visibili ad occhio nudo, trasparenti, grigi. Molti tubercoli si uniscono insieme a formare

noduli più grandi di dimensioni diverse. In essi ora predominano le cellule epitelioidi, ora gli elementi linfatici. Le *cellule epitelioidi* sono cellule con un nucleo grande, chiaro, rotondo, con un corpo cellulare poco granuloso, e con le estremità alquanto allungate o con corti prolungamenti. Questi elementi sono inclusi in un reticolo, che è più o meno pronunciato a seconda del tessuto fondamentale. Il reticolo del tubercolo viene costituito da un intreccio di fibre, che appartengono in gran parte allo stroma del tessuto preesistente.

Se i bacilli sono numerosi e virulenti, se il tessuto dal suo canto si presta allo sviluppo di un processo essudativo, gli *elementi linfatici* si fanno talmente numerosi, da ricoprire le cellule epitelioidi, e da far sospettare che l'essudazione abbia avuto un tale rapido sviluppo, da non permettere la proliferazione di queste cellule. L'emigrazione cellulare è accompagnata da una *essudazione sierosa*, da cui deriva la fibrina, che si trova nel tubercolo e intorno ad esso. Il tubercolo, in cui prevalgono gli elementi linfatici, si chiama appunto *tubercolo linfoide* (fig. 68), mentre l'altro porta il nome di *tubercolo epitelioide* (fig. 69). Vi sono poi *tubercoli misti* con elementi epitelioidi ed elementi linfoidi.

Quando il tubercolo è giunto ad una certa grandezza, subisce di regola un processo regressivo *(necrosi)*: la *metamorfosi caseosa*. Questa, che è opera dei bacilli tubercolari, comincia dal centro e, mano a mano che essa progredisce, dà al tubercolo l'aspetto, il colore e la consistenza del formaggio vecchio. I nuclei si spezzettano e si distruggono, il protoplasma diventa opaco, la struttura va perduta. A poco a poco anche il detrito dei nuclei perde la proprietà di colorarsi. Il tubercolo in questo stadio ha aspetto gialliccio. Il tubercolo caseificato va incontro poi ad un processo di *rammollimento:* in conseguenza di questo, la massa necrotica può essere eliminata, se la sede della lesione è in un organo comunicante coll'esterno; in tal modo nascono le così dette *caverne* (ad es. nei polmoni).

Il *detrito amorfo*, che costituisce la massa caseosa, deriva dalla necrobiosi cellulare e dalla sostanza fibrinoide del tubercolo: esso si riconosce facilmente anche dalla mancanza di elementi morfologici.

I tubercoli composti puramente da cellule linfoidi sono i più *maligni:* sono quelli che prima di tutti si convertono in massa caseosa, e li troviamo infatti, ricchi di bacilli, nella tubercolosi miliare acuta dell'uomo: meno maligni sono le forme miste, povere di bacilli, composte da elementi linfoidi e da elementi epitelioidi; queste si trovano in molte forme croniche di tubercolosi: meno maligni ancora sono i tubercoli puramente epitelioidi, con cellule giganti, poverissimi di bacilli, propri della scrofolosi delle ghiandole linfatiche e del lupus.

Se la caseificazione rimane circoscritta al centro del tubercolo, allora la periferia del tubercolo, da cellulare fibrosa, si cambia in fibrosa, e

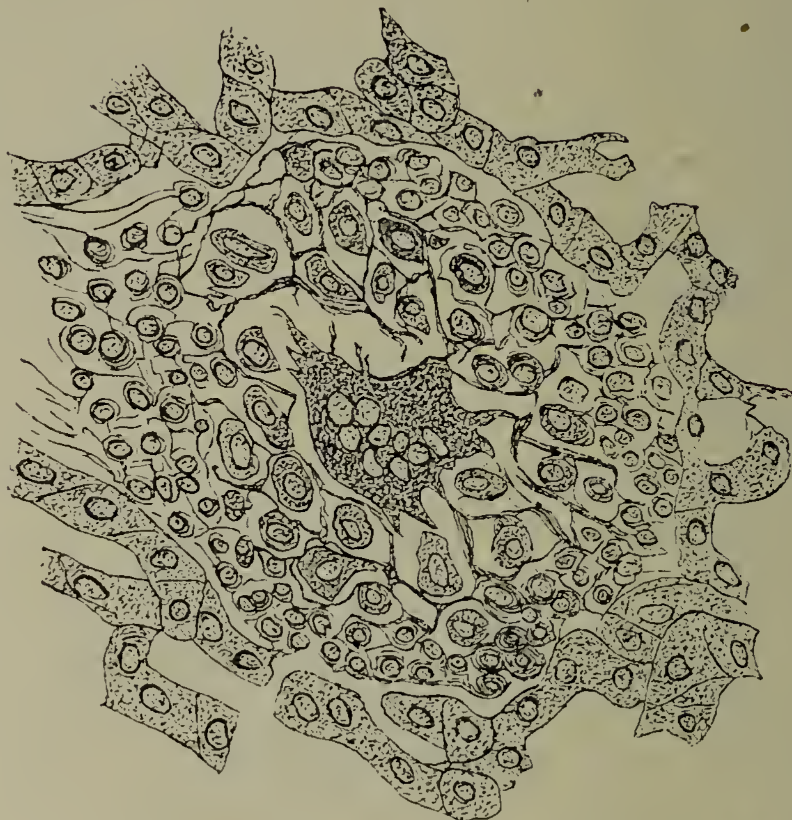


Fig. 69. — *Tubercolo epitelioide* con *cellula gigante* nel centro (disegno semischematico, dal polmone di bove). Ingrandimento 800 d.

si distingue nettamente dal centro caseoso. Nei casi più favorevoli il tubercolo si trasforma interamente in un noduletto fibroso. Frequentemente la massa caseosa si *calcifica.*



Fig. 70. — *Tubercolo in via di formazione.* Cariocinesi degli elementi fissi del tessuto. Cellule epitelioidi in neoformazione. Bacilli della tubercolosi colorati in rosso. Ingr. 800 d.

In tutte le forme di *tubercolosi sperimentale*, qualunque sia l'organo o il tessuto colpito, si ripete il medesimo sviluppo del tubercolo; e

le divergenze degli studiosi vertono, per lo più, intorno alla prevalenza dei differenti elementi che compongono il tubercolo.

Gli elementi del tessuto del tubercolo non hanno in sè niente di specifico. I corpi estranei possono talvolta determinare parimenti nell'organismo tubercoli, che risultano d'eguali elementi cellulari.

I veri tubercoli si distinguono però dai tubercoli causati da corpi estranei perchè in questi ultimi manca il processo di caseificazione.

Sull'origine dei vari elementi cellulari, che compongono il tubercolo (*istogenesi del tubercolo*), le opinioni degli osservatori sono ancora molto discordi. Però presenta maggior attendibilità la dottrina che afferma, che gli elementi cellulari del tubercolo sorgono per attività delle cellule fisse dei tessuti e contemporaneamente per opera dei leucociti del sangue.

Prima ancora della scoperta del bacillo tubercolare, il Virchow sostenne, che le *cellule epitelioidi* e le *cellule giganti* del tubercolo provengono dalla proliferazione degli elementi cellulari fissi dei tessuti; mentre il Cohnheim era di opinione, che si formassero con i linfociti fuoriusciti dai vasi. Allorchè si conobbe con precisione l'eziologia della tubercolosi, l'Arnold ed il Baumgarten, in base a ricerche sperimentali e ad osservazioni istologiche su materiale umano e animale, vennero ad appoggiare e ad ampliare la dottrina del Virchow, mentre il Koch divenne fautore di quella del Cohnheim.

Più tardi Metchnikoff e Borrel e poi Hansemann espressero l'opinione, che il tubercolo si dovesse considerare come un accumulo di cellule linfatiche *(fagocitarie)*, che hanno origine dalle cellule migranti; e il Yersin con i suoi esperimenti di iniezioni endovenose di bacilli andò più innanzi, e affermò, che gli elementi epitelioidi e le cellule giganti del tubercolo provenivano da una trasformazione dei leucociti, trasformazione che si effettuerebbe molto probabilmente sotto l'influsso di un *fermento,* prodotto dal bacillo. La massa granulosa (caseosa) del tubercolo proverrebbe dalla distruzione dei leucociti per opera di questo fermento.

Il Metchnikoff, il Borrel ed suoi allievi si mostrano sempre propensi ad attribuire al tubercolo una *genesi* di natura costantemente *linfatica,* mentre le scuole francesi dello Straus e del Cornil seguono l'ipotesi del Baumgarten, sulla origine istogena della cellula del tubercolo.

Il Welcker prende una posizione intermedia, ammettendo, sulla base delle sue ricerche sull'istogenesi del tubercolo, che esso si formi per opera dei leucociti e delle cellule fisse dei tessuti, poichè tutti e due questi elementi sono capaci di dare origine alle cellule epitelioidi.

Secondo il Welcker, i bacilli della tubercolosi si trovano dapprima liberi nei tessuti, poi stanno inclusi nei leucociti o nelle cellule epi-

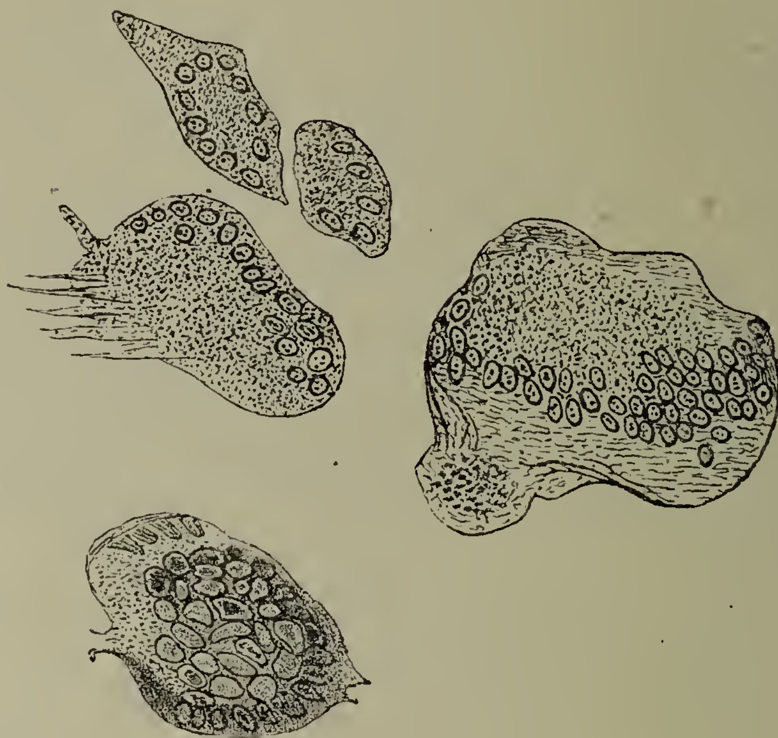


Fig. 70. — *Cellule giganti* di differente forma e volume disegnate da un nodulo tubercolare nel polmone (bove). Ingr. 800 d.

telioidi, più tardi, quando si inizia nel *granuloma tubercolare* il processo regressivo, si fanno nuovamente liberi.

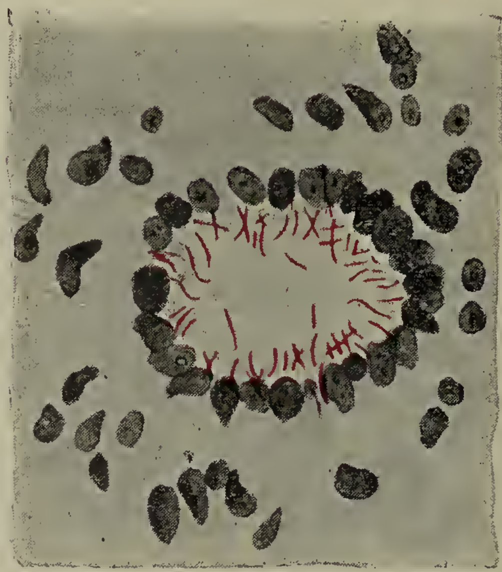


Fig. 72. — *Cellula gigante*, in un tubercolo del polmone (bove), con *bacilli tubercolari*. Ingrand. 800 d.

Le *cellule giganti* del tubercolo — spesso non se ne vede che una sola centrale — presentano una organizzazione tipica (fig. 71). I nuclei, piccoli, ovali, stanno alla periferia della cellula, mentre il centro di questa, finamente granuloso, è privo di nuclei. La distribuzione dei nuclei, la forma, la grandezza e la struttura e del citoplasma variano molto a seconda dell'età della cellula. I bacilli della tubercolosi stanno pur essi alla periferia, talvolta disposti a raggi fra i nuclei (fig. 72): talvolta li troviamo anche nel centro, specialmente quando è cominciata la necrosi della cellula: il numero dei bacilli varia molto dall'una all'altra cellula.

Sull'*origine* e sulla *formazione delle cellule giganti,* esistono opinioni disparate. Il Baumgarten crede, che ciascuna abbia origine per mol-

tiplicazione dei nuclei, di una sola cellula epitelioide presistente, senza contemporanea scissione del corpo cellulare; il Metchnikoff invece è di opinione che le cellule giganti provengano dai leucociti, siano dotate di movimento ameboide, e abbiano anche loro una funzione nella fagocitosi, nella distruzione dei bacilli tubercolari.

L'opinione del Baumgarten trova un certo appoggio nelle precedenti ricerche del Weigert, il quale opina, che in seguito a stimoli morbosi, si verifichi nelle cellule preesistenti un'attiva moltiplicazione dei nuclei non accompagnata da scissione del corpo cellulare: essa è confermata anche dai posteriori risultati dello Straus, secondo cui le cellule giganti derivano dalle epitelioidi: e infine dalle ricerche ancor più recenti del Krückmann.

Oltre queste due ipotesi, ve ne è una terza, sostenuta principalmente dal Kraus, dal Marchand, dal Borrel e da altri, secondo cui le cellule giganti sono un conglomerato di differenti elementi, o solo di leucociti mononucleati (Borrel); una quarta che considera la cellula gigante come il risultato della fusione di varie cellule epitelioidi (Kostenitsch e Wolkow); e una quinta, messa innanzi dal Klebs, che ammette la possibilità della formazione delle cellule giganti dagli elementi epiteliali e contemporaneamente dai vasi sanguigni.

2. *Processi di natura essudativa provocati dai bacilli tubercolari.* — Mentre nessuno solleva dubbi sulla possibilità da parte del bacillo della tubercolosi di esser cagione di un processo di natura produttiva e di determinare una proliferazione degli elementi cellulari, al contrario si discute assai ancor oggi, se questo bacterio possa dar origine ad una *infiammazione essudativa*.

Che nel tubercolo o nel tessuto connettivo che lo circonda si trovi un *essudato fibrinoso*, lo affermò dapprima il König, poi lo Schuchhardt (nella tubercolosi delle articolazioni) ed altri, e su ciò regna un certo accordo: ma ora si tratta di sapere, se quest'ultimo prodotto morboso sia veramente dovuto al bacillo della tubercolosi o piutttosto all'azione di altri bacteri (cocchi della polmonite. streptococchi). L'Ortner crede, che soltanto i processi proliferativi si svolgano per l'azione del bacillo del Koch, e che gli altri invece sorgano per opera di altri microbi.

Ma di fronte a questa opinione sta quella del Lubarsch, del Falk e di altri, i quali, sulla base di certe osservazioni sui tessuti tubercolari dell'uomo e di molteplici sperimenti sugli animali, vengono a convalidare energicamente la dottrina del Baumgarten, che cioè il tubercolo è una formazione patologica, prodotta da una combinazione di processi infiammatori di natura produttiva ed essudativa.

Il Falk anzi va più oltre, e sostiene, che dipende unicamente dal grado di virulenza del bacillo, se prevalgono nel tubercolo e nei tessuti a lui circostanti i fatti essudativi su quelli produttivi. Anzi l'infiammazione fibrinosa sarebbe cagionata dall'azione che può esercitare, anche ad una certa distanza, il bacillo della tubercolosi sugli elementi cellulari (Fränkel e Troie, Schmaus).

3. *Sul modo di agire dei bacilli tubercolari nei tessuti.* — È ormai dimostrato a sufficienza, che sono le *sostanze tossiche* (tubercolina ed altre), contenute nel corpo dei bacilli o prodotte dai bacilli stessi, quelle che determinano i processi ora accennati e che si svolgono nei tessuti in brevissimo periodo di tempo. Ciò è dimostrato da parecchi esperimenti d'inoculazioni negli animali, fatte o direttamente nel sangue o nella trachea, o sotto cute con le *culture morte* (Wyssokowitsch, Strauss, Gamaleia ed altri), i quali esperimenti provarono luminosamente che tutto il quadro complessivo della tubercolosi, incominciando dalla comparsa dei tubercoli e dei varii processi flogistici, fino al dimagramento, al marasma e alla morte, si ottiene con le *culture morte*, come con quelle *vive* e rigogliose. Si vide che, dopo l'inoculazione nel sangue o nella trachea, compaiono tubercoli miliari in vari organi, e sotto la cute sorgono i medesimi processi, che si hanno dopo l'infezione con i bacilli virulenti.

È opinione concorde, che i bacilli della tubercolosi contengano parecchie *sostanze velenose* (esotossine ed endotossine) dalle quali dipende la loro proprietà di esercitare un influsso stimolante prima, e poi distruttivo (necrosi) sulle cellule dell'organismo.

Dai bacilli della tubercolosi si ricavò, oltre le *tubercoline* di Koch (vecchia tubercolina di Koch [AT], tubercolina TA, nuove tubercoline, TO e TR) le tubercoline di Baranek, di Spengler, di Calmette, di Rosenbach, la *tubercolomicoproteina*, sostanza tossica per l'organismo e che produce processi flogistici e la *tubercolobactericidina*, meno tossica della prima (Yabe); la *tubercolase* di Behring.

Devono anche essere ricordati gli studi del Maragliano, che dalle culture dei bacilli di Koch afferma aver isolato tre diversi veleni: la così detta *tossialbumina*, ad azione ipertermizzante e sudoripara; una *tubercolina acquosa*, ad azione pirogena e cachettizzante; ed un residuo, che viene impropriamente chiamato *bacilli digrassati*, ad azione flogogena locale.

Una accurata analisi chimica e biologica dei prodotti dei bacilli tubercolari e del contenuto del loro corpo cellulare è stata fatta da Behring e da altri: sono state isolate nucleine, un acido tubercolinico, la tubercolosina, ecc.; Behring ha inoltre introdotto un sistema preciso di valutazione del potere tossico dei veleni tubercolari.

III. — La tubercolosi sperimentale.

La *tubercolosi sperimentale* si provoca negli animali con piccole quantità di cultura del bacillo tubercolare, oppure con il materiale tubercolare fresco dei tessuti o degli sputi. Le infezioni sperimentali si fanno di solito nella cavità peritoneale, o sotto cute, o nelle vene, e nella camera anteriore dell'occhio, o nelle vie digerenti, o in quelle respiratorie, mediante l'inalazione.

Fra gli animali da laboratorio il più sensibile è la cavia. In 10 o 20 giorni questo animale muore in seguito alla infezione *intraperitoneale*, per la quale, se viene prodotta con culture virulente e con materiale abbondante, la cavia è oltremodo sensibile. Nell'omento si trovano allora noduli ricchi di bacilli, e questi si vedono anche nella milza e nel fegato. Se l'infezione si effettuò con pochi bacilli, il decorso della malattia è lento, e la morte avviene dopo pochi mesi, con produzione di tubercoli, oltre che nel peritoneo, nella milza, nel fegato, nel rene e in altri organi. Con l'inoculazione *sotto la cute* si ottiene nella cavia, dopo 10 giorni circa, un nodulo tubercolare, che rapidamente si fa caseoso, e subito dopo si manifesta l'ingorgo delle ghiandole linfatiche vicine. L'animale ha febbre e dimagra; la morte avviene dopo qualche mese per tubercolosi cronica, e, all'autopsia, si scorgono in molti organi parenchimali tubercoli poveri di bacilli.

Ottolenghi ottenne per strofinamento di materiale tubercolare ulcerazioni tubercolari della pelle, altre volte localizzazioni primitive nelle ghiandole regionali.

Strofinando il materiale tubercolare sulle mucose lese si hanno ulcerazioni profonde; se non vi sono lesioni locali, si ha il risentimento primitivo dei gangli linfatici. Nella congiuntiva, nelle tonsille si può inoculare la tubercolosi.

Tanto nella cavia quanto nel coniglio, animale pure sensibile (quantunque meno della cavia), si può provocare, come fece il Baumgarten, la formazione del tubercolo con l'inoculazione dei bacilli nella *camera anteriore dell'occhio*. Si ha così, dopo qualche settimana, un tubercolo dell'iride e più tardi la tubercolosi caseosa del bulbo oculare. I bacilli passano nei vasi linfatici dell'occhio; subito dopo le ghiandole linfatiche vicine si ingorgano, e, determinatasi la necrosi caseosa di questi tessuti, i bacilli, trasportati dalla corrente sanguigna, provocano una tubercolosi generale.

La tubercolosi generale si ottiene pure rapidamente con le *iniezioni endovenose* dei bacilli. Con l'infezione mediante gli *alimenti* si ha

dapprima la tubercolosi delle ghiandole mesenteriche ed intestinali; ma sembra anche, che, per la via intestinale, possa effettuarsi una infezione tubercolare senza una primitiva infezione ghiandolare. Con materiale tubercolare umido si determinò la tubercolosi polmonare *per inalazione*, ed anche con quello secco, ma quando precedentemente fu lesa la mucosa delle vie respiratorie.

Non è però sicuro se la tubercolosi sperimentale da inalazione possa paragonarsi a quella cronica polmonare dell'uomo: infatti il quadro anatomico è, nel più dei casi, diverso, trattandosi di numerosi tubercoli miliari disseminati, a rapido sviluppo. Cornet e Meyer tuttavia sostengono, che, usando speciali precauzioni e sopratutto facendo inalare agli animali materiale *molto scarso*, si hanno veramente lesioni, ricordanti molto da vicino la *tisi* dell'uomo, vale a dire scarsi noduli, con esito in caverne, a decorso cronico. Marmorek avrebbe ottenuto la formazione di caverne colla iniezione contemporanea e ripetuta di tubercolina.

Un'altra questione si è tentato di risolvere col metodo sperimentale: se sia possibile un'infezione locale dell'apparato respiratorio, non per la via aerea, ma in via ematogena o linfoematogena, con porta d'ingresso del virus in punti svariati dell'organismo; e veramente non mancano risultati, che parlano per una tale possibilità; ad esempio Baumgarten sarebbe riuscito a provocare forme croniche polmonari, mediante introduzione di bacilli nelle vie urinarie. Behring avrebbe pure tubercolizzato gli animali da esperimento per la via dell'apparato digerente: ed in base a tali dati anzi, egli ed altri (Calmette, Wileminsky, ecc.) sostengono la teoria, su cui or ora torneremo, che la tubercolosi polmonare abbia un'origine alimentare, sia cioè dovuta non alla respirazione di aria contenente i bacilli in sospensione, ma alla ingestione di alimenti infetti. Le recenti esperienze del Kovács veramente fanno ritenere come possibile la localizzazione polmonare per introduzione di bacilli per via alimentare; ma non escludono, come i fautori della novella dottrina vorrebbero, la possibilità anche della infezione broncogena o da inalazione, sostenuta dalla dottrina classica.

Anche altri animali sono sensibili al contagio tubercolare: i topi campestri, il gatto, il ratto, il cane e alcuni uccelli. Verso la tubercolosi umana si mostrano sensibili i vitelli; refrattari invece sono alcuni animali a sangue freddo: se anche i polli siano suscettibili, è questione controversa, come si vedrà fra poco; le maggiori probabilità sono in senso negativo. I pappagalli subiscono sicuramente l'azione del bacillo di Koch.

IV. — Le vie naturali d'infezione tubercolare.

Le *vie naturali per l'infezione tubercolare* sono per la massima parte conosciute.

La possibilità di una infezione per *inoculazione diretta nella pelle* è fuori di dubbio (*tubercolosi da inoculazione*): ne è esempio la tubercolosi cutanea nelle sue tre forme principali (*verrucosa*, *lupus e forma ulcerosa*), che è provocata da una infezione dall'esterno, e forse da germi alquanto attenuati (Stanziale ed altri).

Le lesioni cutanee (ferite accidentali o artificiali, circoncisione, vaccinazioni, ecc.) e quelle delle mucose, sono le vie di ingresso del microrganismo infettante (contenuto negli sputi, nel pus, nelle fecce, nelle carni o in liquidi organici).

La *tubercolosi da inalazione* è stata oggetto, come già si è accennato, di ampie discussioni.

Dopo la scoperta del Koch, i patologi ammisero senz'altro l'*ubiquità* del *virus* tubercolare, e credettero che fosse la causa essenziale della malattia la *disposizione individuale*. Il Cornet dimostrò, che il bacillo si trova dove esistono escreti (sputi) infetti, secchi o freschi, dei tubercolosi. Da ulteriori ricerche (Flügge ed altri) risultò, che non solo gli sputi e le feci essiccate, contenenti numerosi bacilli, presentano uno dei maggiori pericoli per la diffusione della malattia ma, che anche per aspirazione di goccioline di sputi, spinte nell'aria dai colpi di tosse si poteva acquistar l'infezione polmonare.

Come già a proposito della tubercolosi sperimentale si è detto, la teoria classica, che si impernia sul principio della inalazione nel senso di Cornet (materiale secco) o di Flügge (materiale umido) ha trovato forti oppositori: Behring sopratutto ha sostenuto una teoria al tutto diversa. Egli ammette, che la tisi, quale si sviluppa nell'adulto, sia solo apparentemente di origine recente: realmente l'infezione risalirebbe alla prima infanzia e sarebbe avvenuta mediante il latte di bovini infetti, quindi per via alimentare. La mucosa intestinale del lattante permetterebbe facile e inosservato passaggio ai bacilli, che resterebbero latenti nell'organismo o tutt'al più darebbero manifestazioni così dette scrofolose; solo nell'età adulta si avrebbe, come ultimo episodio di un processo iniziato dalla culla, la tisi col suo quadro classico; ben s'intende che i bacilli, per arrivare al polmone, dovrebbero seguire una via linfoematogena. Secondo il Behring stanno in seconda linea le altre vie di infezione, ammesse dalla scuola classica.

Behring nega il concetto di predisposizione nel senso ordinario: il

predisposto, come è inteso dai più, è già un tubercoloso in latenza, e l'infezione risale all'epoca dell'allattamento e dipende unicamente dall'avere ingerito latte bovino infetto.

A proposito della questione della identità o no del bacillo della tubercolosi umana con quello della tubercolosi bovina, avremo occasione di nuovo di tornare sui concetti di Behring. Qui diremo, che in generale tale teoria dell'origine alimentare della tubercolosi polmonare non è molto seguìta: gli argomenti clinici, sperimentali, epidemiologici le stanno contro, e parlano in favore della dottrina classica della tubercolosi da inalazione.

L'ingestione di materiali tubercolari dà piuttosto origine alla *tubercolosi intestinale*, la quale pertanto è una vera *tubercolosi da alimentazione*; e ciò vale, sia per riguardo ai bambini, che si alimentano col latte non sterilizzato di animali affetti da tubercolosi, sia per gli adulti, che si alimentano con organi crudi o poco cotti di animali (bovini, suini) affetti da tubercolosi. Il bacillo passa dal canale digerente nelle vie linfatiche, si localizza nelle ghiandole mesenteriche, e così sorgono le affezioni tubercolari del peritoneo (*tabe meseraica*). La *tubercolosi primaria* delle vie intestinali si riscontra assai più frequentemente nei bambini che negli adulti.

Il *succo gastrico* non ha alcun effetto sul virus della tubercolosi, come dimostrano non solo gli esperimenti sugli animali, ma anche l'esperienza di ogni giorno sulle persone affette da tubercolosi polmonare, le quali inghiottono il proprio escreato contenenti i bacilli, e così producono su loro stessi la *tubercolosi secondaria* delle vie intestinali.

Gli *alveoli dei denti* (Boulland), le *tonsille*, con lesioni anche superficiali, possono rappresentare altre vie di penetrazione del *virus*.

Alle tonsille anzi, come porta d'ingresso della tubercolosi, dà grande importanza Aufrecht: egli crede che la tubercolosi polmonare si inizi per le tonsille, che il germe passi nelle ghiandole linfatiche del collo e poi in quelle dell'ilo polmonare; da queste, per via linfogena, arriverebbe ai polmoni.

La tubercolosi si può inoltre trasmettere mediante il *contatto sessuale* (Cohnheim), quando esista una tubercolosi locale primitiva o secondaria nei genitali. Se il maschio è affetto da tubercolosi degli organi genitali, la femmina facilmente si infetta nel canale genitale (Gärtner); e altrettanto può accadere per il maschio. Alcuni credono che negli organi genitali sani dei tisici si possano ritrovare bacilli (Spano, Iani ed altri), mentre l'esame dello sperma, ricavato dalle vescicole di un numero notevole di cadaveri di persone morte per

tubercolosi, salvo che nel caso di contemporanea tubercolosi degli organi sessuali, ebbe un risultato negativo (Dobroklowsky). È quindi molto dubbia la possibilità di una infezione genitale della donna, in seguito a rapporto sessuale con un uomo con organi genitali sani, ma affetto da tubercolosi di altri organi.

La tubercolosi degli organi genitali può essere anche *ematogena*, da focolai lontani ed obsoleti. La *tubercolosi renale* può essere ascendente ovvero ematogena.

La tubercolosi incomincia quasi sempre come una *malattia locale* e nella tubercolosi della pelle, delle vie respiratorie e dell'apparecchio digerente, è, se non sempre, il più delle volte è facile dimostrare, o supporre, ove sorse il primo focolaio infettivo. Invece riescono spesso incomprensibili le vie di penetrazione del bacillo tubercolare nelle affezioni tubercolari primitive delle *ossa e delle articolazioni*, e in alcune forme di tubercolosi delle ghiandole linfatiche o di altri organi (*infezioni criptogenetiche*), allorchè non sono visibili lesioni di continuità, che permettano il passaggio dei bacilli.

I bacilli in questi casi invadono l'organismo, senza traccia visibile al punto di penetrazione, passano nelle vie linfatiche o sanguigne, e da queste poi si fermano nei varii organi (ghiandole linfatiche, capsule surrenali, tube, ecc.), ove dànno luogo a processi tubercolari.

Da un focolaio tubercolare possono avere origine processi *metastatici*. I bacilli, contenuti nel focolaio primitivo, passano nelle vie linfatiche e da queste vengono trasportati nelle ghiandole linfatiche, dove sorgono nuovi tubercoli. Essi invadono poi anche il dotto toracico, dal quale l'infezione passa infine nel sangue. Sovente la *generalizzazione* dell'infezione non avviene per questa via, ma bensì per diretta penetrazione dei bacilli tubercolari nella corrente sanguigna.

Se i bacilli entrano direttamente nel circolo sanguigno, in seguito a perforazione del lume vasale di focolai caseosi estravascolari, o in seguito a rammollimento e ulcerazione di focolai tubercolari della parete vasale (piccole vene, o arterie polmonari), oppure nei grossi tronchi linfatici, sorge la *tubercolosi miliare acuta*, che nel primo caso è detta *ematogena*, nel secondo *linfogena*. Essa è caratterizzata dalla presenza di tubercoli di varia grandezza, per lo più a cellule linfoidi, disseminati in quasi tutti i tessuti del corpo, in modo poco uniforme. I bacilli non si moltiplicano nel sangue, ma solo nell'interno degli organi, o talvolta nell'intima vasale, dove dànno luogo a processi tubercolari.

V. — La disposizione alla tubercolosi e la tubercolosi ereditaria e congenita.

È opinione generale, che per lo sviluppo delle varie forme di tubercolosi primaria, e in special modo della tubercolosi polmonare, sia necessaria nel maggior numero dei casi, la concorrenza di un altro importante fattore: la *disposizione individuale.* I discendenti erediterebbero dai loro generatori non già l'agente infettivo della tubercolosi, ma bensì una singolare debolezza dell'organismo, che viene chiamata dai medici *abito tisico*, e che si riconosce principalmente per una speciale conformazione del torace, del collo, ecc.

Benchè il fenomeno della *eredità familiare* alla disposizione per la tubercolosi non trovi oggi una giusta e soddisfacente spiegazione, tuttavia è certo che, per l'insorgere della tubercolosi nell'uomo, l'elemento disposizione individuale è un fattore tanto importante quanto quello della infezione.

Vi sono inoltre certi stati dell'organismo che favoriscono oltremodo l'infezione; e tali sono i catarri persistenti e tenaci delle vie respiratorie, la cattiva nutrizione, varie condizioni che debilitano temporaneamente l'organismo (gravidanza, lavoro eccessivo, raffreddamenti del corpo), l'abuso dell'alcool, il diabete zuccherino, i traumatismi delle vie respiratorie e delle sierose, ecc.

La disposizione ad ammalare di tubercolosi è più accentuata nell'uomo durante l'infanzia, diminuisce colla pubertà, aumenta poi dal 2.° al 3.° decennio di vita, per diminuire poi sempre più e ricomparire verso l'avanzata vecchiaia (Naegeli).

Oltre la disposizione individuale ad ammalare di tubercolosi esiste una *disposizione locale di certi tessuti:* per essa si può interpretare l'origine di quelle forme tubercolari, criptogenetiche, che insorgono senza che si possa trovar traccia nell'organismo malato delle vie di passaggio del virus tubercolare, il quale si insedierebbe negli organi, che non presentano resistenza al parassita o ai suoi prodotti tossici. A favore di questa ipotesi stanno le ricerche del Wesener, del Wyssokowitsch e dello Zagari.

L'ipotesi della predisposizione ereditaria non è seguita da coloro, che ammettono l'esistenza di una infezione *ereditaria* e *congenita.* Il Baumgarten per primo mise innanzi, con una serie di argomenti, l'ipotesi, che il bacillo della tubercolosi si possa trasmettere per parte paterna o per parte materna durante la vita intrauterina, e che esso possa rimanere latente nell'organismo generato, dando poi, in circostanze opportune, una tubercolosi (Gärtner).

Da molte osservazioni, fatte negli ultimi anni, appare evidente che la tubercolosi congenita non è rara, nè negli animali, nè nell'uomo (Johne, Charrin, Merkel, ecc.), e che non si può escludere la possibilità di una infezione diretta dell'uovo nell'utero.

Questi casi di tubercolosi congenita non si possono spiegare in altro modo, che con l'ammettere, che l'infezione sia avvenuta per la via *placentare.*

La possibilità di questo ultimo modo di infezione è ormai certa, e ne stanno a conferma gli sperimenti fatti sugli animali (Gärtner, De Renzi, ed altri), che dimostrano che i bacilli tubercolari possono passare dalla madre al feto, quando la prima sia affetta o da tubercolosi miliare acuta o da tubercolosi locale di qualche organo.

Questi germi possono certamente rimanere inattivi nel corpo dell'organismo generato, anche per un periodo di tempo, settimane o mesi, e determinare poi al caso una infezione.

Al contrario non è ancora provata la possibilità di una *infezione germinale ;* anzi dalle osservazioni sperimentali essa sembra poco probabile; per affermarla non basta dimostrare la presenza dei germi nei prodotti sessuali. Ma di tale argomento abbiamo trattato in altra parte di questo libro. E, trascurando altre considerazioni, basterà notare, che le osservazioni del Gärtner portano alla conclusione che, se anche si potesse dimostrare, che nello sperma dei tubercolosi a organi genitali sani si trovano i bacilli, tuttavia la probabilità di una concomitanza della infezione con l'atto del concepimento è ben piccola, per l'esiguo numero di bacilli, che alcuni affermano di aver ritrovato nello sperma, i quali sono in quantità minima in confronto ai milioni di spermatozoi, contenuti nel prodotto di una sola eiaculazione.

È molto probabile invece, che l'uomo, affetto da tubercolosi del testicolo, sia causa di una infezione degli organi genitali femminili, la quale riesca poi pericolosa per il feto o per il neonato; questa ipotesi sta in accordo con le ricerche sperimentali condotte sugli animali, e specialmente con quelle del Maffucci, il quale trovò, che le coniglie, accoppiate con maschio tubercolotico, muoiono di marasma allo stesso modo, come se loro fosse stato iniettato nelle vene il veleno tubercolare. Infine ricordiamo che il Gärtner ammette, quale conclusione alle sue accurate ricerche, l'esistenza della tubercolosi congenita per infezione diretta del feto per opera della madre, e nega che la tubercolosi possa trasmettersi al generato per opera paterna, nell'atto della fecondazione.

Più facilmente del bacillo tubercolare, passano, dal genitore alla

prole, le tossine, e il Maffucci dimostrò, che queste tossine possono passare con l'uovo, con lo sperma e per la placenta. L'intossicazione embrionale si manifesta allora sotto forma di cattivo sviluppo, di parto prematuro e di cachessia nella vita extrauterina.

VI. — Infezioni miste e secondarie. Associazione di altre malattie alla tubercolosi.

Nella tubercolosi troviamo frequenti *associazioni bacteriche,* le quali determinano *infezioni miste* e *secondarie* (Koch).

Così nei polmoni vediamo spesso infezioni secondarie, prodotte da cocchi piogeni, dal tetrageno, dal pneumococco, dal bacillo dell'influenza, dal *bacterium coli,* i quali possono vivere insieme al bacillo della tubercolosi; e, indipendentemente da quest'ultimo, si nutrono a spese dei tessuti che li ospitano. La coesistenza del bacillo della tubercolosi con altri microrganismi patogeni è ormai ampiamente dimostrata.

Queste infezioni miste provocano speciali alterazioni dei tessuti, e in ispecial modo del tessuto polmonare.

Infezioni secondarie sono anche quelle (apparecchio linfatico del tubo digerente e delle vie urinarie, sierose, ecc.) che si producono in altri organi, provenendo dalla localizzazione di bacilli tubercolari, partiti dai focolai d'infezione primitiva (polmoni, reni, ecc.), in seguito al rammollimento dei tubercoli.

Le combinazioni della tubercolosi con la sifilide sembrano rare, ma non tanto quanto generalmente si crede. Si vuole che esista un antagonismo fra sifilide e tubercolosi (Ross), ma l'esperienza clinica non sta in appoggio di tale ipotesi. La tubercolosi può naturalmente associarsi a molte altre malattie infettive.

VII. — La diagnosi della tubercolosi e la tubercolina.

Tralasciando i dati puramente clinici, dobbiamo esporre rapidamente i mezzi bacteriologici o clinico-bacteriologici, che aiutano nella diagnosi di tubercolosi nell'uomo e negli animali.

Ricordiamo anzitutto la ricerca nel materiale in esame (sputi, essudati, ecc.) del bacillo specifico, coi metodi di colorazione caratteristici. Si può anche ricorrere all'inoculazione di questi materiali nel più sensibile degli animali da esperimento, che è la cavia; l'inoculazione si fa sotto cute o nel peritoneo, l'animale deve morire in un mese o due al massimo, e presentare alla necroscopia il quadro caratteristico di una tubercolosi generalizzata, con noduli contenenti i bacilli.

Anche il procedimento culturale può tentarsi: ma è difficile ottenere direttamente dai malati il bacillo in cultura pura: per lo più si ricava dalle cavie inoculate.

È utile anche la *prova della tubercolina:* la tubercolina di Koch, si inietta sottocute e, se l'individuo è tubercoloso (nel sano è inattiva), si produce una forte reazione *generale* (febbre), e *locale* al punto di inoculazione e a carico del focolaio. Occorre molta prudenza nello stabilire le dosi; in certi casi (forme tubercolari del sistema nervoso centrale) la reazione della tubercolina è da sconsigliarsi. Per i bambini si usa anche il metodo dell'*agopuntura*, cioè una inoculazione sotto cute di una dose minima di tubercolina, capace di produrre soltanto una lieve reazione *in loco.*

Si usa anche di istillare la tubercolina diluita nel sacco congiuntivale, ed osservare poi, se si ha reazione con congiuntivite più o meno intensa (*oftalmoreazione*) (v. p. 349).

Nella pratica veterinaria sono largamente usate le inoculazioni sotto cute, particolarmente nei bovini.

In molte forme tubercolari delle sierose (pleuriti, peritoniti) ha importanza la cosidetta *citodiagnosi:* gli essudati tubercolari contengono in gran prevalenza, come elementi figurati, linfociti; mentre quelli dovuti ad altri bacteri per lo più abbondano in leucociti polinucleati, e nei trasudati; nei versamenti che accompagnano tumori, ecc., sembrano prevalere gli elementi *endoteliali* (Widal e Ravaut).

Finalmente abbiamo da ricordare la *prova dell'agglutinazione,* proposta da Arloing e Courmont: i bacilli in cultura omogenea in brodo (vale a dire non formanti pellicola, ma sospesi uniformemente) vengono agglutinati dal siero di sangue, da essudati pleurici, ecc., nella diluizione 1 : 10, 1 : 15, anche 1 : 20, tutte le volte che si tratta di tubercolosi. La reazione dovrebbe essere visibile macroscopicamente entro poche ore; in genere però non si è d'accordo nel riconoscere il valore di questa prova, perchè manca in un buon numero di casi di vera tubercolosi. Fraenkel, De Grazia, Dieudonné e molti altri, non l'accettano; Dieulafoy, Leyden, Widal, sono invece persuasi della sua utilità pratica.

Sieri agglutinanti di alto titolo si ottengono artificialmente iniettando agli animali culture, vive o morte, emulsionate in soluzione fisiologica. Nell'uomo compaiono le agglutinine in seguito all'inoculazione della tubercolina, mentre esse sono scarse nell'infezione naturale.

Il metodo della *precipitazione specifica* fu usato da Bonome e da Bertarelli; poi Finzi studiò l'applicabilità del metodo della *precipitodiagnosi.*

Altre reazioni biologiche sono: la reazione di fissazione del complemento, metodo di scarso valore; il metodo opsonico, il metodo delle bacteriolisine.

VIII. — Immunità artificiale verso la tubercolosi.

Le ricerche sperimentali ormai classiche di Koch, di Römer ed altri hanno dimostrato, che gli animali sensibili all'azione dei bacilli virulenti della tubercolosi reagiscono con reazioni immunitarie. Per cui si tentarono in tutti i modi, con ogni mezzo, di rendere immuni gli animali sensibili alla tubercolosi mediante le *vaccinazioni.* Si usarono a tale scopo tutte le tubercoline, siero di animali tubercolinizzati, bacilli attenuati o uccisi, vaccini integrali o ceppi di bacilli aviari per immunizzare i mammiferi.

Maragliano ha intrapreso vaccinazioni antitubercolari nell'uomo a scopo profilattico. Ma fino ad oggi nulla di positivo si può dire sugli effetti di queste pratiche immunizzanti.

Recentemente il Behring ha ideato un metodo di vaccinazione dei bovini contro la tubercolosi, che egli, per analogia con quello introdotto da Jenner contro il vaiuolo, chiama *jennerizzazione.* Behring parte dal principio, che i bacilli della tubercolosi umana non siano fondamentalmente diversi da quelli della tubercolosi bovina, ma che rappresentino semplicemente un ceppo più attenuato rispetto a questi ultimi, nonostante la particolarità di una speciale azione patogena per la nostra specie. Behring quindi adopera i bacilli meno virulenti (umani), per inocularli ai vitelli, e provocare così in questi una immunità attiva contro i bacilli più virulenti (bovini). Ricerche di controllo praticate da altri non hanno dato ancora risultati definitivi. Così Eber, in un suo recente ed esteso lavoro, conclude che il solo procedimento vaccinale di Behring non può servire come valida arma di difesa del bestiame bovino contro la tubercolosi, quantunque riconosca un certo aumento della resistenza alla infezione negli animali vaccinati.

Behring ritiene anche che il siero dei vitelli immunizzati potrebbe servire per una immunizzazione passiva; sopratutto ammette un passaggio di sostanze vaccinanti nel latte degli animali jennerizzati, e ritiene che tal latte potrebbe avere una applicazione terapeutica e profilattica, tenendo conto della origine, quale egli ammette, della tubercolosi polmonare.

Il *bovovaccino* di Behring è preparato già emulsionato e pronto per

l'uso; una iniezione sola basta, secondo Behring, per rendere immuni gli animali per un mese. Notiamo che il *bovovaccino* di Behring, il *taurumann* di Koch e Schütz, che è un preparato analogo, fatto cioè con bacilli umani vivi, rappresentano un pericolo per l'operatore, e per la diffusione di questi germi eliminati dall'animale malato o diffusi col cadavere degli animali macellati.

Ricordiamo a questo punto che le tubercoline e preparati simili vengono usate a scopo curativo, ma con esiti non ancor precisati.

IX. — La tubercolosi degli animali.

1. *La tubercolosi dei mammiferi e bovina in ispecie.* — Sembrava ormai messa fuori di dubbio l'identità della tubercolosi umana con quella, spontanea, dei bovini (*mal perlaceo*) e di altri mammiferi, quali la cavia, il coniglio, il maiale, la scimmia, il cane, il gatto, il cavallo, la pecora, la capra, ecc., e fra gli animali selvatici tenuti in schiavitù, quando nel Congresso sulla tubercolosi, che si tenne a Londra nel 1901, una comunicazione del Koch, fece risorgere viva la discussione, se la tubercolosi dei bovini si potesse trasmettere direttamente all'uomo. Koch sostenne, in base a certe sue ricerche sperimentali e ad alcune statistiche, riguardanti la frequenza della tubercolosi primitiva del canale alimentare nell'uomo, che la tubercolosi umana e quella dei bovini sono determinate da due *differenti specie microbiche*, ben distinte e che era tutt'altro che dimostrata la sensibilità dell'uomo per la tubercolosi dei bovini. L'affermazione del Koch trovò autorevoli oppositori (Lister, Nocard, Bang, Arloing ed altri), specialmente fra quelli, che credono di aver dimostrato la possibilità dell'infezione intestinale tubercolare mediante il latte di vacca, contenente bacilli di provenienza bovina. Molte ricerche fatte in questo ultimo periodo di tempo, hanno in parte confermato le vedute di Koch, sebbene molti autori ritengano tuttora, che i due germi della tubercolosi umana e bovina siano identici.

Sopratutto il Behring sostiene la *identità dei due agenti patogeni*, in base specialmente ai suoi risultati sperimentali, dimostranti la trasmissibilità della tubercolosi umana ai bovini, come poco fa abbiamo accennato. Il Behring ritiene, che il bacillo bovino rappresenti un ceppo più virulento in confronto a quello umano, e che ambedue appartengano ad un'unica e medesima specie.

Ma recenti ricerche di Smith, di Kossel, di Weber e di Heuss, confermano l'esistenza dei due tipi diversi di bacilli della tubercolosi il *tipo bovino* ed il *tipo umano*, ben distinti e non trasformabili

l'uno nell'altro. I due tipi presenterebbero diversità lievi morfologiche, culturali, biologiche, in specie nel brodo glicerinato di reazione anfotera.

I bacilli di *tipo umano* crescono in questo terreno alla superficie formando una membrana spessa, pieghettata, che si solleva lungo le pareti del recipiente; i bacilli *tipo bovino* formano una membrana sottile, a reticolato, con qualche ispessimento qua e là a guisa di papille che si internano nel brodo, la membrana non risale lungo le pareti del recipiente. Al microscopio i bacilli tipo umano sono delicati, sottili, lunghi, spesso ricurvi, simili tutti fra loro e uniformemente colorati; quelli tipo bovino sono più grossi, tozzi, talora molto corti, a forme svariate, contengono granuli e vacuoli.

Le due specie hanno *diversità di azione patogena sugli animali* (Kossel, Möllers, Commissione inglese, Jatta e Cosco ed altri): il tipo umano ha una bassa virulenza per il coniglio ed il vitello, il tipo bovino alta per il coniglio e per il vitello.

Le infezioni naturali dei vari animali possono essere provocate dall'uno o l'altro di questi tipi; però dalla tubercolosi dei bovini si è sempre isolato un bacillo a tipo bovino; la tubercolosi dei suini e dei cani può essere provocata dai due diversi tipi bacillari.

Anche la tubercolosi dell'uomo può essere data dal *tipo bovino:* nelle forme non polmonari il 16 % dei casi esaminati finora dai vari ricercatori, è di tipo bovino, ma nella tisi polmonare si tratta sempre del tipo umano.

Le forme d'origine bovina nell'uomo sono, secondo gli allievi di Koch (Kossel e collaboratori) e i collaboratori di Gosio, quasi sempre forme guaribili e la mortalità per bacillo tipo bovino sarebbe minima.

Ricordiamo da ultimo gli studi di Bonome su questa questione. Egli si è occupato delle reazioni d'immunità dei vari bacilli tubercolari, ed ha dimostrato che il siero di animali, affetti naturalmente o sperimentalmente da tubercolosi, contiene precipitine specifiche verso estratti di culture di bacilli o di organi tubercolari; il siero di animali, inoculati con bacilli umani, agirebbe solo su estratti di culture umane o di organi contenenti bacilli umani; il siero di animali, inoculati con bacilli bovini, agirebbe quasi esclusivamente su plasmi preparati da bacilli bovini; anche il siero di uomini tubercolosi avrebbe queste proprietà precipitanti specifiche sui plasmi dei bacilli umani, come il siero dei vitelli malati sui plasmi dei bacilli bovini. In tali reazioni di immunità il Bonome vede un mezzo per distinguere i due gruppi di bacilli tubercolari, che non sarebbero pertanto identici nelle loro proprietà biologiche.

2. *La tubercolosi aviaria.* — Anche gli uccelli ammalano di tubercolosi. Esiste un bacillo tubercolare, così detto *tipo gallinaceo*, che ne è la causa più frequente, ma non rappresenta l'agente specifico unico della tubercolosi aviaria.

Questa può essere anche prodotta dal bacillo *tipo bovino* o *tipo umano* (per esempio nei pappagalli), come la tubercolosi di alcuni mammiferi (topi, ratti, porci) può essere prodotta dal tipo gallinaceo.

I polli però non sono sensibili che al tipo gallinaceo, per cui noi possiamo mantenere con Koch, Nocard e Roux, Rivalta, Maffucci e tanti altri la denominazione di *tubercolosi dei polli.*

Il *bacillo della tubercolosi aviaria* si distingue da quello del Koch, oltre che per alcuni caratteri morfologici, anche per il suo facile e rapido sviluppo sull'agar glicerinato o siero semplice glicerinato. Otto giorni dopo l'innesto sul terreno nutritivo a una temperatura di 45°, temperatura non più adatta allo sviluppo rigoglioso del bacillo di Koch, si vedono delle squame umide, non secche, come quelle che produce il bacillo della tubercolosi umana, facilmente distaccabili, talvolta colorate in giallo-rossastro. Le culture si mantengono vive per molto tempo, anche due anni (Maffucci). Il pollo, a cui si inoculi nel peritoneo una grande quantità di tali colture, è presto affetto da tubercolosi miliare con localizzazioni nel fegato e nell'intestino.

Maffucci riprodusse la malattia nei polli per via intravenosa, intraperitoneale, intratracheale; Weber e Bofinger ed altri per via alimentare.

La *malattia naturale* nei polli è frequente e grave; pare che la via di ingresso del virus sia a preferenza quella alimentare.

Negli uccelli infetti si trovano, specialmente nell'intestino e nel fegato, noduli duri, bianco-giallastri.

I *tubercoli* nella malattia spontanea o sperimentale dei gallinacei sono per lo più epitelioidi; rare sono le cellule giganti: la caseificazione non è costante.

Questo bacillo si trovò fino ad ora, oltre che nella tubercolosi dei polli, in quella dei piccioni, dei fagiani, dei canarini, dei pavoni, delle galline faraone, delle oche; di rado nei pappagalli.

Il bacillo *tipo gallinaceo* ha nei mammiferi una distribuzione diversa: la cavia è poco sensibile a questo virus; essa presenta una reazione locale al punto di inoculazione; il coniglio è sensibile, i topi pure, i vitelli sono sensibilissimi (Römer). Il cane è quasi immune dalla tubercolosi dei polli.

3. *Tubercolosi dei vertebrati eterotermi.* — Negli animali a sangue freddo si presenta spontanea una malattia a noduli, dovuta ad un

bacillo acido-resistente, il quale ha indubbiamente alcuni caratteri morfologici e biologici, comuni al bacillo tipo umano, ma non si può dire ch'esso derivi da quest'ultimo.

Questo bacillo cresce a temperature dai 12° ai 36°, con un ottimo di 25°, ed assume a preferenza, non solo nelle culture, ma anche negli organi, l'aspetto ramificato e raggiato, ciò che dimostra la sua parentela con i funghi superiori.

Il *b. tuberc. piscium* (Bataillon, Dubard e Terre), il *b. della tuberc. dell'orbettino* (Moeller), il *b. della tuberc. spontanea della rana* (Küster) ed altre varietà. isolate da vertebrati eteroterni, stanno a testimoniare l'esistenza dei germi, capaci di provocare negli eteroterni malattie a forme nodulari.

La rana è, fra gli eterotermi da sperimento la più sensibile all'azione del bacillo della tubercolosi dei pesci, mentre è dubbio ch'essa sia altrettanto sensibile al bacillo tipo umano.

I pesci non sembrano sensibili all'azione di quest'ultimo germe.

Le ricerche sulla patogenità dei bacilli della tubercolosi tipo umano e tipo bovino sui vertebrati eterotermi, hanno lo scopo di stabilire se i bacilli delle varie tubercolosi siano una specie unica, che si è adattata alle diverse classi di vertebrati; ma dai risultati ottenuti finora e dalle osservazioni fatte si deve concludere, che i diversi germi delle diverse tubercolosi rappresentano specie ormai ben differenziate, che facilmente si distinguono una dall'altra.

Per maggiori particolari si consultino le pubblicazioni di Terre, Král, Dieudonné, Dubard, ecc., di Weber e Tante, di Sorgo e Sues, di Lubarsch e Mayr.

X. — Pseudotubercolosi.

Pseudotubercoli si chiamano certe neoformazioni, costituite da elementi cellulari di differente natura e da tessuto fibroso e che talora subiscono processi regressivi, le quali non debbono la loro origine ai bacilli del Koch, ma a microrganismi acido-resistenti, che hanno ricevuto il nome di *bacilli pseudotubercolari*.

Questi bacilli, coltivati sui soliti terreni nutritivi, presentano caratteri biologici alquanto diversi da quelli del bacillo della tubercolosi; alcuni si mostrano patogeni per alcune specie animali da laboratorio, determinando in qualche organo (per esempio nei polmoni) la formazione di noduli, costituiti da tessuto di granulazione, e facili a suppurare; non manca in questi noduli nemmeno qualche rara cellula gigante (Moeller).

Il *bacillo della pseudotubercolosi* isolato dal burro (Rabinowitsch) si distingue, per molti caratteri biologici (rapido sviluppo nei terreni nutritivi, produzione di pigmento, sviluppo di ammoniaca e di indolo, ecc.), da quello della tubercolosi ed anche da quello trovato negli infusi di erbe (Moeller); esso è patogeno soltanto per la cavia, e provoca in questa una forma morbosa generale, che si manifesta con noduli linfatici ed epitelioidi, sprovvisti di cellule giganti, i quali vanno rapidamente in necrosi.

Senza descrivere altre particolarità di questi bacilli pseudotubercolari, rammentiamo che sembra ormai accertato, che essi, a differenza del bacillo della tubercolosi, crescono bene alla temperatura di 25° e il loro sviluppo è molto rapido. Inoltre questi microrganismi hanno in generale la tendenza a rimanere localizzati e producono più di sovente rammollimento purulento anzichè caseificazione.

Dobbiamo infine ricordare, che, nei rosicanti e in altri animali si trovano, in diversi organi, neoformazioni morbose simili alla tubercolosi (*tuberculose zoogléique?*) in cui esistono bacilli, che vennero detti anche essi della *pseudoturbercolosi* (cfr. le ricerche di Malassez e Vignal, di Charrin e Roger, di Dor, di Nocard, di Pfeiffer, di Parietti, di Zagari, di Delbanco). E tali si considerano il *bacillus pseudotubercolaris rodentium*, che vive anche come saprofita (Mazza e Mensi, Voroneff e Smith, Galli-Valerio) e gli agenti della *pseudotubercolosi della pecora* e del cosidetto *farcino del bove* (Preitz e Guinard, Kitt, Ostertag, Turski, Nocard) e i bacilli della *pseudotubercolosi dei topi* (Kutscher, Bongert). Negli animali affetti da queste forme di pseudo-tubercolosi si trovano, nei polmoni, nel fegato, nel rene, ed in altri organi, noduletti miliari, che ricordano per la forma il tubercolo, ma non hanno la sua struttura: vanno però in necrosi caseosa.

Forme anatomiche, *simili alla tubercolosi*, si hanno inoltre nei polmoni per opera di *streptotrichee* e di *cladotrichee* (Eppinger, Buchholz, Flexner, Petruschky e molti altri), come pure per l'azione di *aspergilli* o *mucorine*. Si hanno inoltre negli animali (ovini, suini, ecc.) forme di pseudotubercolosi polmonare, causate da parassiti animali (*strongili* e *pseudalius capillaris*, Müller).

Anche certi *corpi estranei* (polveri, fili di seta, olio, latte, ecc.) iniettati nelle cavità sierose, possono essere cagione della formazione di noduletti pseudotubercolari. Si vede dunque che la cosidetta *pseudotubercolosi* può essere cagionata da stimoli morbosi differentissimi.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

Sulla tubercolosi furono pubblicati negli ultimi 20 anni oltre 14,000 lavori. Non possiamo dare qui che alcune sommarie indicazioni bibliografiche.

Sulla *tubercolosi in generale* si consultino:

KOLLE e WASSERMANN, *Handbuch der path. Mikroorg.*, Jena 1910-1913 (con ampia bibliografia).

BAUMGARTEN, *Arbeiten auf dem Gebiete der path. Anatomie, ecc.*, Leipziz, edit. S. Hirzel, vol. I-VI.

BANDELIER, ROEPKE, MARAGLIANO, *Diagnostica e terapia specifica della tubercolosi*, Milano (traduzione italiana). — *Atti delle conferenze e dei Congressi internazionali sulla tubercolosi.* — Commissione inglese — *Royal commission on tubercolosis* (*human and bovin*). *Reports e Appendix* (1907), *Final Report* (1911) seconda *Appendix* (1911). — *Zeitschr. f. Tuberc. u. Heilstätten* (periodico che contiene la bibliografia); *La tubercolosi*, Milano (periodico italiano).

Non si trascurino le pubblicazioni di R. KOCH negli *Atti del Kaiserlich Gesundheitsamt*, e in quelli del *British Congress on Tubercolosis*, 1901 e dell'*International Congress on Tubercolosis*, Washington 1908. — LUSTIG e RONDONI nelle *Malattie infettive, ecc.*, Milano, vol. I, 1913.

Vedi inoltre: KOSSEL, *Deutsche med. Wochenschr.*, 1911 1912.

STRAUS, *La tuberculose et son bacille*, Paris 1895.

La bibliografia generale e speciale più completa sulla tubercolosi dell'uomo e degli animali si trova nelle due seguenti pubblicazioni: CORNET G., *Die Tuberkulose*, Wien 1907; LO STESSO, *Die Skrofulose*, Wien 1912 e, per i lavori italiani, nelle Pubblicazioni del Ministero dell'Interno (*Laboratorio di Sanità*) di GOSIO, JATTA, MAGGIORA, LORIGA.

Per la *tubercolosi degli animali* vedi:

RABINOWITSCH, *Beziehungen zwischen Tuberk. der Menschen und Tiere*, Berlin 1906; KÜSTER, *Kaltblütertuberkulose*, Leipzig 1905 o nel KOLLE e WASSERMANN, vol. V, 1913.

Sull'uso della *tubercolina* vi è una numerosa bibliografia che è stata raccolta di recente da LÖWENSTEIN, nel KOLLE e WASSERMANN, *Handbuch der pathog. Mikroorg.*, Jena 1913, vol. V.

Sull'*immunità verso la tubercolosi*, vedasi LÖWGESTEIN, *Tuberkulose-Immunität* nel KOLLE e WASSERMANN a pag. 694-702, vol. V; gli *Annali dell'Istituto Maragliano* di Genova e le pubblicazioni di VALLÉE e FINZI negli *Annali dell'Istituto Pasteur* (1909).

ZWICK e TITZE, *Tubercolina negli animali domestici e vaccinazioni contro la tubercolosi* (esteso riassunto contenente la bibliografia quasi completa), nel KOLLE e WASSERMANN, vol. V, 1913.

Sulla *pseudotubercolosi*, è uscito un lungo articolo di POPPE, che contiene la bibliografia fino al 1913 (vedi vol. V del KOLLE e WASSERMANN).

CAPITOLO VIII.

I bacilli della lebbra e della morva.

I. — Il bacillo della lebbra.

Il *bacillo della lebbra* (Hansen) è causa di questa grave affezione, conosciuta fino dalla più remota antichità, e considerata con un sacro terrore.

È un bacillo (fig. 73) lungo 4-6 μ, sottile, un po' più corto di quello della tubercolosi; è al pari del bacillo tubercolare resistente alla decolorazione mediante gli acidi (acido-resistente), dopo la colorazione



Fig. 73. — *Bacilli della lebbra* (secondo Klebs).

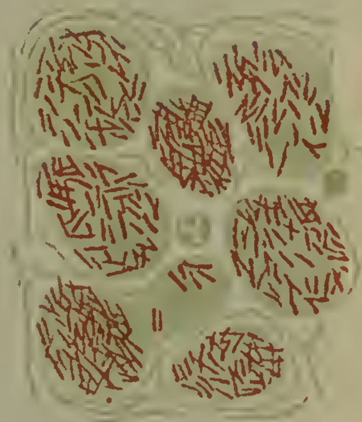


Fig. 74. — *Nodulo lebbroso* di recente formazione nella pelle, con bacilli. Colorazione secondo Ehrlich, 950 d. (da Baumgarten).

col liquido di Ziehl-Nielsen o di Ehrlich: però se ne distingue perchè più facilmente del bacillo di Koch si colora coi colori semplici di anilina e perchè cede più facilmente il colore agli alcool. Il bacillo della lebbra sembra circondato da un involucro mucoso (Bordoni-Uffreduzzi, Gianturco). È immobile, non ha ciglia, non ha spore. Si ammette l'esistenza di una *forma granulare* del b. della lebbra (Babes, Ernst, Much).

Il b. della lebbra assomiglia a quello della tubercolosi e particolarmente al tipo aviario, e per qualche carattere ai bacilli difterici (*difteridee*, Babes). La *coltivazione* del b. della lebbra non è facile. Essa sarebbe riuscita a qualcuno (Bordoni-Uffreduzzi, Campana, Gianturco, Ducrey, Serra, ecc.) nel siero di sangue con peptone e glicerina, e nell'agar-glicerinato.

Campana, facendo uso di terreni solidi neutri, ottenne, dopo circa 9 giorni a 37°-40°, un bacillo strettamente anaerobio. Serra confermò questi risultati, coltivando dalla lebbra tuberosa florida il bacillo di Hansen.

Si tentò di coltivare inoltre il bacillo lebbroso in simbiosi con altri microbi, e specialmente con le amebe (Clegg ed altri).



Fig. 75. — *Lebbra tubercolare ulcerata* (da fotografia del Mantegazza).

I bacilli della lebbra presentano nel loro sviluppo su terreni nutritivi artificiali (siero di sangue con glicerina o peptone, uova sode), filamenti di varia lunghezza, con rigonfiamenti elavati (Bordoni-Uffreduzzi), motivo per cui da alcuni sono considerati come streptotrichee (Babes, Barannikoff, Kedrowski e molti altri).

Il *granulema lebbroso o leproma* (fig. 74), è composto da uno stroma fondamentale fibroso, da cellule di varia natura e specialmente da quelle cellule grandi polinucleate (*cellule lebbrose*), che si vedono

nei vecchi noduli. Nei focolai lebbrosi le *cellule giganti* sono rare e derivano dalla invasione dei bacilli nelle cellule preesistenti del tessuto o in quelle di neoformazione. Hanno vita breve e si convertono in vescicole contenenti i bacilli.

Nei tessuti i bacilli sono per lo più riuniti ad ammassi, ricordanti per forma e disposizione dei mazzi di sigari (vedi fig. 72). Essi si trovano tanto nell'interno che al di fuori delle cellule; ciò si vede nei preparati dei tessuti, allestiti con metodi convenienti.

Il *leproma* è un tessuto di granulazione vascolarizzato e sorge per lo stimolo provocato dalle colonie dei bacilli lebbrosi: si presenta, oltre che nella pelle, anche in altri tessuti (nervi, intima vasale, ecc.). Questi noduli possono col tempo scomparire per riassorbimento, e al loro posto rimangono, specialmente nella pelle, indurimenti pigmentati.

Secondo il Hansen ed il Looft la *diagnosi differenziale istologica* fra tubercolosi e lebbra cutanea (*lebbra tuberosa* o *nodosa*) non riesce difficile pur senza la ricerca dei bacilli, poichè nel *leproma* mancano le caratteristiche cellule giganti e la necrosi caseosa; le cellule polinucleate, che gli sono caratteristiche, non hanno mai i nuclei alla periferia della cellula; il tubercolo è privo di vasi sanguigni, li ha invece il leproma; nei tessuti i bacilli della lebbra sono riuniti in grandi ammassi, quella della tubercolosi stanno a preferenza isolati.

Le *forme cliniche* della lebbra sono le seguenti: *lebbra nodulare* o *tuberosa*, *lebbra nervosa o maculo-anestetica*, *lebbra mista*.

Gli *esperimenti di infezione* sugli animali col materiale lebbroso (noduli e culture) dettero risultati contradditori (Damsch, Vossius, Schottelius e Bäumler, Campana, Nicolle ed altri): l'inoculazione negli animali (coniglio, scimmia) provoca per lo più un'infiammazione locale, ma è dubbio se i bacilli si moltiplichino in sito, dando origine al caratteristico leproma.

Dopo le esperienze di Nicolle, di Marchans e Bourret, di Kedrowski, vennero quelle di Stanziale, Chirivino e Serra, Couret, per cui oggi si può ammettere, che il bacillo della lebbra può talora attecchire sull'organismo animale, provocando alterazioni anatomiche analoghe al leproma dell'uomo.

Si avverta che in varie specie animali, oltre l'umana, sorgono naturalmente formazioni patologiche simili al leproma e dovute a *germi acido-resistenti* (vedi ricerche di Stephanski, Kitasato, Wherry, ecc.).

La lebbra è rara nei primi anni, più frequente dal 10.º-13.º anno di età.

La lebbra è una *malattia contagiosa*, non ereditaria che si trasmette

direttamente da uomo ad uomo, principalmente mediante il secreto nasale, le mosche e forse altri insetti (pulci, cimici). Quale sia la via di penetrazione del bacillo nel corpo umano non è ancor ben deciso. Nel corpo i bacilli si diffondono per le vie linfatiche.

Sappiamo ben poco sulla natura dei veleni lebbrosi; è però certo che i bacilli di Hansen esercitano sui tessuti e sull'organismo un'azione tossica.

Mediante l'isolamento dei malati, si può limitare e anche annullare il pericolo del contagio. In molti paesi, come in Norvegia e in certe parti dell'India, da lungo tempo essi vengono accolti e isolati in appositi spedali (lebbrosari). Dove non vi sono lebbrosari sarà utile la vigilanza sui malati, il loro isolamento, la denunzia obbligatoria, la cura obbligatoria e, per lo meno, la separazione dei figli o parenti sani dai malati.

Sono in generale i provvedimenti profilattici quelli che possono fare diminuire la lebbra, che esiste ancora in molti paesi freddi o tropicali e ancora in alcune provincie in Italia, sebbene il numero totale dei malati sia da noi limitato.

II. — Il bacillo della morva.

Il *bacillo della morva* o *bacillus mallei* produce una malattia infettiva epizootica detta volgarmente *farcino, moccio, cimurro dei cavalli.* Essa ha per lo più un decorso cronico e colpisce spontaneamente gli equini: si distingue in due forme cliniche dette *malleus humidus nasi* (morva delle mucose) e *malleus farciminosus cutis* (morva cutanea o farcino).

Dal cavallo la morva può trasmettersi ad altri animali domestici e anche all'uomo, per il quale la malattia è sempre grave e mortale.

Il bacillo della morva fu scoperto dal Loeffler e dallo Schütz. È simile a quello della tubercolosi, ma più grosso: misura 2-3 μ di lunghezza e 0,4 μ di larghezza; ha le estremità alquanto arrotondate (fig. 76). Nei tessuti si trova raramente isolato, per lo più è riunito in gruppetti: nelle vecchie culture su patate forma lunghi filamenti. Non è mobile; se si colora con soluzioni alcaline, il bacillo presenta nel suo corpo certe zone incolore, chiare, ritenute quali spore (Rosenthal, Weichselbaum). Si colora bene con soluzioni acquose di colori basici d'anilina e non resiste al Gram. È un *anaerobio facoltativo.* Cresce, alla temperatura di 37°-40°, sul siero di sangue di cavallo o di montone mescolato all'agar, formando, dopo 3 giorni, delle goccio-

line giallognole, trasparenti, vischiose; e dopo 8 giorni dei cristalli piccoli di natura ancor dubbia. Sulle patate si sviluppa uno strato sottile, leggermente giallognolo, che al terzo giorno appare giallo-ambra, e. nell'accrescimento, acquista poi una tinta rossastra, mentre il terreno che lo circonda si colora in verde-bleu. Sulla gelatina cresce scarsamente e senza fluidificazione, coagula in 10-12 giorni il latte alla temperatura di 37°.



Fig. 76. — *Bacilli della morra*, da una cultura. Ingr. oltre 1000 d.

Le *culture* si mantengono virulente per alcuni mesi, mentre il bacillo negli organi o nel pus ha una vitalità minore. I raggi solari attenuano la sua *virulenza*, e le temperature elevate distruggono il germe in pochi minuti a 55° ed in un minuto a 61°. Le sostanze disinfettanti comuni esercitano su di esso una rapida azione. Nell'agar conserva per parecchi giorni la sua vitalità: nell'acqua distillata e sterilizzata, 5-6 giorni (Bonome); nell'acqua di sorgente 10-12 giorni (Brezzola), nell'acqua impura anche più di 20 giorni. Il bacillo della morva non resiste a lungo all'essiccamento. La putrefazione distrugge la sua virulenza. Non resiste a lungo nell'orina del cavallo moccioso o sano. Resiste a lungo nei succhi digerenti. I frequenti trasporti nei terreni di cultura attenuano la sua virulenza.

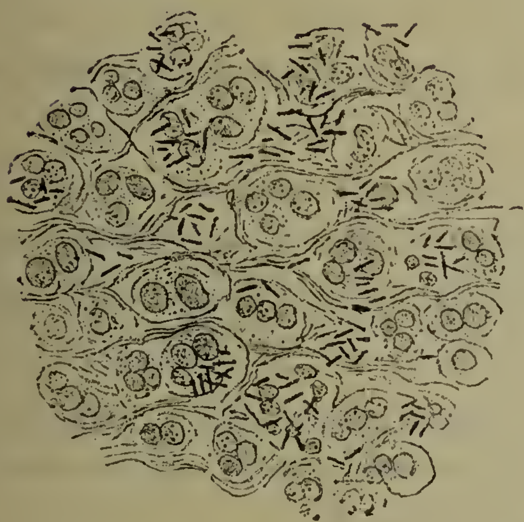


Fig. 77. — *Bacilli della morra* inclusi nelle cellule. Ingr. 800 d.



Fig. 78. — *Bacilli della morra* inclusi nelle cellule. Ingr. 1000 d.

Sono *sensibili* all'azione del bacillo della morva. oltrechè gli animali

che ne ammalano di natura (asino, cavallo, mulo), la cavia, il topo campestre, la pecora, il gatto, il leone, la tigre; meno sensibili sono i maiali e i colombi. Sembra che i bovini, i topi casalinghi, i ratti, i polli ne vadano immuni.

I microrganismi si trovano nelle *neoformazioni mocciose,* liberi o inclusi nelle cellule (fig. 77 e 78), nel secreto delle ulcerazioni, specialmente nello scolo del naso. Nell'apparato linfatico, nei vasi e nelle ghiandole si rinvengono i bacilli più virulenti.

Nei casi con *decorso acuto* il bacillo si trova anche nel sangue.

Cagnetto ha dimostrato, che i bacilli della morva possono essere eliminati dall'animale ammalato colle orine; quivi essi conservano le loro proprietà patogene per un tempo oscillante fra 30 ore e 4 giorni (orine di uomo, di cavallo, di asino, di gatto).

L'*infezione* ha origine per lo più dalle vie respiratorie, più di rado dalle vie digerenti, poichè i loro epiteli intatti pare possano distruggere il virus (Cadeac e Mellet). L'infezione sperimentale dimostra che gli animali, che ingerirono bacilli dalla morva, presentano spesso, dopo l'infezione intestinale, anche quella secondaria polmonare (Schütz, Bonome). Coll'inalazione di materiale di cultura si produce l'infezione primitiva polmonare (Hutira).

Nell'uomo, che stia in contatto con animali malati o con cadaveri, l'infezione parte per lo più dalla pelle.

La malattia si può trasmettere dalla madre al feto.

Il bacillo della morva cagiona nei *tessuti* fenomeni di proliferazione cellulare, e fenomeni infiammatori purulenti, talora necrobiosi dell'endotelio vasale (Trambusti). L'effetto formativo sugli elementi cellulari non è, secondo il Baumgarten, molto diverso da quello del bacillo della tubercolosi: mancano nei nodi mocciosi recenti le cellule giganti; queste si trovano nei nodi di antica data (Schütz).

Sono poco noti i veleni del bacillo della morva. Si studiarono le endotossine morvose, che in minime dosi uccidono gli animali da sperimento. Gli effetti dei prodotti solubili, elaborati dal bacillo, sono poco conosciuti.

Kalming, nel 1891, ricavò dalle culture del bacillo una sostanza, della quale si servì a scopo diagnostico della malattia.

Hellmann preparò subito dopo, in modo analogo, la *malleina*, che non dovrebbe essere diversa della *morvina*, preparata con un procedimento alquanto differente dal Babes.

La *malleina* viene preparata a preferenza col metodo del Nocard (culture sterilizzate, estrazione colla glicerina al 5 per cento): è una sostanza che è ora usata sopratutto a scopo diagnostico nei cavalli

sospetti, i quali, se affetti da morva, reagiscono all'iniezione sottocutanee con un insieme di fenomeni caratteristici (febbre, tremori muscolari e reazioni locali).

La malleina può essere anche semplicemente instillata nei cavalli nel sacco congiuntivale (*oftalmo-reazione*), e, se il cavallo è morvoso, si manifesta una lesione locale (tumefazione, scolo dalla congiuntiva).

La prova dell'*agglutinazione* del bacillo col siero dell'animale ha un valore per la diagnosi. L'agglutinazione specifica compare di solito da 4 a 8 giorni dopo l'inizio della infezione. Si usa anche la prova delle *precipitine* e la *deviazione del complemento* a scopo diagnostico.

Le *immunizzazioni* contro la morva non hanno dato finora risultati soddisfacenti.

Ad un superficiale esame microscopico e bacteriologico, il bacillo della morva si può scambiare con altri e specialmente con quello della *pseudo-tubercolosi*.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

BABES, *Die Leprabacillen und die Histologie der Lepra*, Monografia, Berlino 1898.

UHLENHUTH u. STEFFENHAYEN, *Lepra*, *Bibliot. Intern.*, vol. IV, 1910.

LUSTIG, *Malattie infettive dell'uomo e degli animali*, ecc., vol. I, a pag. 863, Milano 1913.

Intorno al *bacillo della morva* e alla *malleina* :

La bibliografia sull'argomento si trova in una monografia di v. KORÀNYI. Vienna, Alfred Hölder, 1897 e ancor meglio nel riassunto bibliografico del PREISZ, *Ergebnisse der allg. Path.*, ecc., Wiesbaden 1896.

WLADIMIROFF, nel KOLLE e WASSERMANN, *Handbuch der pathog. Mikroorg.*, Jena 1913.

LANFRANCHI, *Clinica Veterinaria*, 1910.

RAVENNA nel LUSTIG, *Malattie infettive*, ecc., vol. I, pag. 686, Milano 1913.

Si consultino inoltre le pubblicazioni del BONOME sulla *Morva* nella *Riforma medica* del 1892 e 1894, e nel *Centrabl. für Bakteriologie*, vol. 38, 1905.

NOCARD e LECLAINCHE', *Les maladies microbiennes des animaux*, 3.ª edizione, Paris 1903.

CAPITOLO IX.

Il bacillo della difterite.

Il *bacillo della difterite* è stato scoperto dal Klebs nel 1883, ma la prima descrizione esatta di esso fu data dal Löffler (1884) perciò porta il nome di questo autore. Roux e Yersin ne hanno dimostrato la specificità, per mezzo degli esperimenti sugli animali. Behring nel 1890 espose i suoi studi sulla immunità contro la difterite, e sulla sieroterapia specifica.

La ricerca della supposta causa parassitaria di questa malattia, ovunque diffusa e che assume spesso un carattere epidemico, non riuscì facile, come a tutta prima potrebbe sembrare; poichè, quantunque la difterite abbia tutti i caratteri di una malattia generale, pure coloro che si occupavano di studi eziologici, non arrivavano a scoprire nel sangue circolante, nè negli organi interni del corpo i microrganismi specifici.

La ragione dei primi risultati negativi si deve cercare anche nel fatto che, nell'essudato difterico genuino, che si sviluppa sulle mucose, in specie su quelle della bocca o delle vie respiratorie, bacteri



Fig. 79. — *Bacilli della difterite* ricavati da una cultura vecchia nel siero (da Löffler). Ingr. 1000 d.

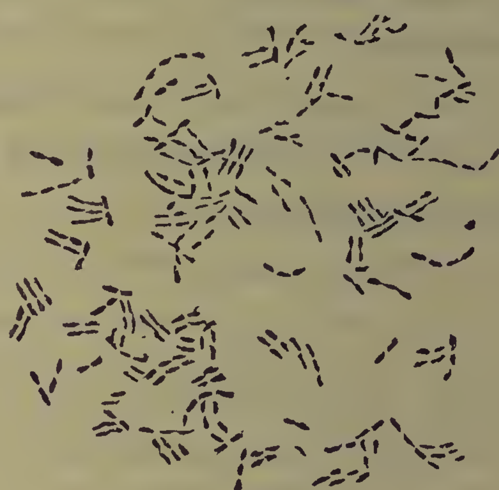


Fig. 80. — *Bacilli della difterite* ricavati da una cultura. Ingr. 950 d.

di ogni genere (stafilococchi, streptococchi, diplococchi, bacillo del Friedländer, protei, bacillo fusiforme del Vincent, e altri germi), sono assai numerosi, entrandovi essi cogli alimenti e coll'aria.

Non fu quindi cosa semplice stabilire, quale fra questi bacteri fosse la cagione specifica, costante della difterite. Ed è perciò che il Löffler, ad onta che egli avesse scoperto nell'essudato difterico un bacillo con caratteri costanti, e lo avesse ricavato da questo materiale in cultura pura, e con esso avesse provocato negli animali la forma morbosa, si tenne da principio molto riservato, nello stabilire il nesso causale fra la difterite genuina dell'uomo e il microrganismo da lui scoperto. Oggi nessuno disconosce, come avremo l'opportunità di dimostrare più innanzi, il valore patogeno del bacillo del Löffler, il quale si può esattamente distinguere da bacilli a lui affini, che sono causa, in alcuni animali domestici, di malattie simili, anche per i loro effetti, alla difterite dell'uomo.

I. — Caratteri morfologici e biologici.

Il bacillo della difterite presenta caratteri di forma e volume diversi a seconda dell'età della coltura da cui proviene. Nelle colture recenti si vedono (fig. 79, 80). bacilli sottili, alquanto rigonfi ad una o ad ambedue le estremità, discretamente lunghi, spesso un pò ricurvi. Vi sono forme bacillari corte, di media lunghezza e lunghe. Le forme corte misurano 1,5-2 μ; le lunghe 6-8 μ. Il bacillo della difterite è sempre immobile, e si colora col bleu di metilene (Löffler), col liquido di Ziehl o col violetto di genziana all'acqua d'anilina. Resiste al metodo di Gram, e con questo si possono ottenere belle colorazioni di pseudomembrane. Sembra che il bacillo difterico si avvicini alle streptotri-



Fig. 81. *Bacilli della difterite,* colorazione col metodo di Neisser. grand. 1000 d.

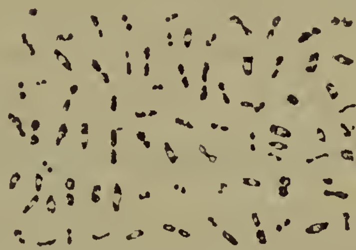


Fig. 82. — *Forme di involuzione del bacillo della difterite.*

chee, poichè si sono osservate in culture vecchie di questo germe certi caratteri propri a questa classe di microrganismi (Spirig), cioè forme *ramificate, actinomicotiche.*

Nella colorazione, secondo il metodo di Loeffer o di Neisser, si mettono in evidenza, nel corpo del bacillo, dei punti granulosi più intensamente colorati (fig. 81). Le culture più vecchie presentano bacilli più grandi (1-6 μ), cuneiformi; talvolta essi si tingono irregolarmente ed hanno così quasi l'aspetto di corte catenelle (fig. 81). Nei bacilli della difterite esistono corpuscoli metacromatici, specie se i bacilli provengono da culture tenute a 35°, per 9-20 ore su siero di Loeffler e su agar glicerinato a 37°.

Secondo Scheller, la diagnosi dei bacilli della difterite può farsi con sicurezza, mediante il processo di colorazione di Neisser, che mette bene in evidenza i granuli. Il metodo va però leggermente modificato, prolungando l'azione delle sue sostanze coloranti (bleu di metilene

acetico con cristalvioletto o crisoidina). Scheller, in base ai suoi dati statistici, clinici e bacteriologici, si afferma in favore della diagnosi bacteriologica della difterite.

Nei *tessuti*, nelle *pseudomembrane*, e talvolta anche nelle culture, si vedono dei gruppetti di bacilli, disposti in modo caratteristico.

Pare che i bacilli della difterite abbiano una membrana, o involucro, piuttosto delicata. I granuli splendenti nel corpo del bacillo e facilmente colorabili *non sono spore*, chè di queste non è dimostrata ancora l'esistenza.

Le *forme di involuzione* (fig. 82) si trovano nei terreni nutritivi esauriti.

I bacilli della difterite si ricavano in culture dal materiale flogistico da essi prodotto. Per il loro sviluppo occorre almeno una temperatura di 20°: l'ottimo della temperatura è fra 33° e 37°: oltre 42° non fu mai osservato sviluppo evidente. Crescono in presenza dell'aria, si sviluppano di preferenza sotto una corrente d'aria; nell'assenza dell'ossigeno si ha uno scarso sviluppo e i bacilli perdono ben presto la loro virulenza. La reazione del terreno deve essere debolmente alcalina: su questo per altro non vi è uniformità di opinioni, poichè alcuno crede che una leggera acidità non sia sfavorevole (Schlosser).

Terreni adatti per lo sviluppo dei bacilli difterici sono i seguenti: l'agar semplice o glicerinato, l'agar glicerinato a cui venga aggiunta una parte di siero di sangue, l'agar mescolato all'orina, l'agar alcalino albuminato, il brodo semplice alcalino, il brodo zuccherato, il siero di sangue di vitello o di montone con una parte di brodo e zucchero d'uva all'1 $^0/_0$ (siero di Löffler), il siero di sangue umano, il latte sterilizzato, le uova sode, ecc. Il migliore fra tutti è, secondo noi, il siero di sangue, preparato secondo le indicazioni di Löffler: in 12 ore vi si formano, alla temperatura del corpo, delle colonie piccole, opache, splendenti, le quali assumono, dopo 24 ore, un colore grigio-giallo e non sono più grandi di una capocchia di spillo.

Queste colonie hanno da principio i margini rotondi, poi frastagliati e una superficie convessa. La cultura per strisciamento appare come una membrana delicata, esilissima, grigio-bianca, splendente. Si ricorre al siero di sangue (Löffler) specialmente per la coltivazione dei bacilli difterici a *scopo diagnostico*. Nella gelatina si ottiene uno sviluppo stentato: non si ha liquefazione.

Il brodo, in cui cresce il bacillo difterico, s'intorbida in meno di 24 ore e vi si forma poi un sedimento biancastro; si fa poco dopo fortemente acido, indi ridiviene alcalino e contemporaneamente si precipita del fosfato ammonico-magnesiaco, e allora talvolta si forma alla superficie del liquido una membrana.

Il bacillo della difterite, benchè *asporigeno*, è *resistente* al disseccamento e, nelle membrane differiche, sottratte alla luce, può vivere alcuni mesi (Roux e Yersin). Esso si conserva a lungo vitale nelle culture e la sua resistenza dipende dalla natura e dalle condizioni (grado di esaurimento) del terreno nutritivo; non resiste al di là di 60.° Nelle membrane dissecate si mantiene vivente per un'ora a 98°. Secondo Roux e Yersin una pseudomembrana, dissecata e conservata al riparo della luce, a temperatura della stanza, può dare culture dopo 3 e anche dopo 5 mesi. Valagussa ha osservato che i bacilli essiccati possono conservare la loro virulenza fino a 26 mesi, anche se tenuti alla temperatura ambiente. Le culture differiche resistono abbastanza a lungo all'azione degli antisettici, però l'acido fenico all'1 %, il bicromato potassico al 2 % sterilizzano le culture istantaneamente.

Il bacillo della difterite può vivere a lungo nell'ambiente esterno nelle polveri delle sale ove furono ricoverati differici, nelle vesti delle persone che hanno assistito malati di difterite e sugli oggetti maneggiati da differici. Esso si riscontra nella bocca e nella mucosa nasale di persone che hanno avuto la difterite, anche parecchie settimane dopo la guarigione.

II. — La difterite umana e la difterite sperimentale.

La *difterite* è una malattia contagiosa, che si manifesta nell'uomo con un complesso di sintomi, i quali non rappresentano un'entità clinica. Nè si riscontrano nei tessuti interessati — che sono quasi sempre le mucose o i punti di passaggio dal rivestimento cutaneo alle mucose — alterazioni anatomiche uniformi veramente e sempre caratteristiche di questa malattia.

Virchow distinse tre forme d'infiammazione delle mucose: *catarrale, crupale, differica*. La crupale si distingue dalla differica da ciò, che nella prima, sulla superficie libera della mucosa, si forma un essudato fibrinoso, che, senza grave lesione della mucosa, porta alla formazione di *pseudomembrane*, facilmente distaccabili.

Invece l'infiammazione differica consiste nella formazione di spesse membrane molto tenacemente aderenti, con necrosi del corion mucoso sottostante; l'infiammazione differica di Virchow era in fondo quella che oggi dicesi *infiammazione necrotizzante*.

Le *pseudomembrane differiche*, che si formano sui tessuti colpiti dal bacillo della difterite, benchè presentino in generale una certa uniformità di struttura, tuttavia mostrano di volta in volta alcune differenze istologiche, dipendenti dalla natura del tessuto, su cui si sviluppano.

Nel tessuto infetto sono costanti: la necrosi ialina dei vasi e la metamorfosi fibrinoide del tessuto connettivo, l'accumulo di cellule ameboidi negli strati epiteliali della mucosa e l'essudazione fibrinosa.

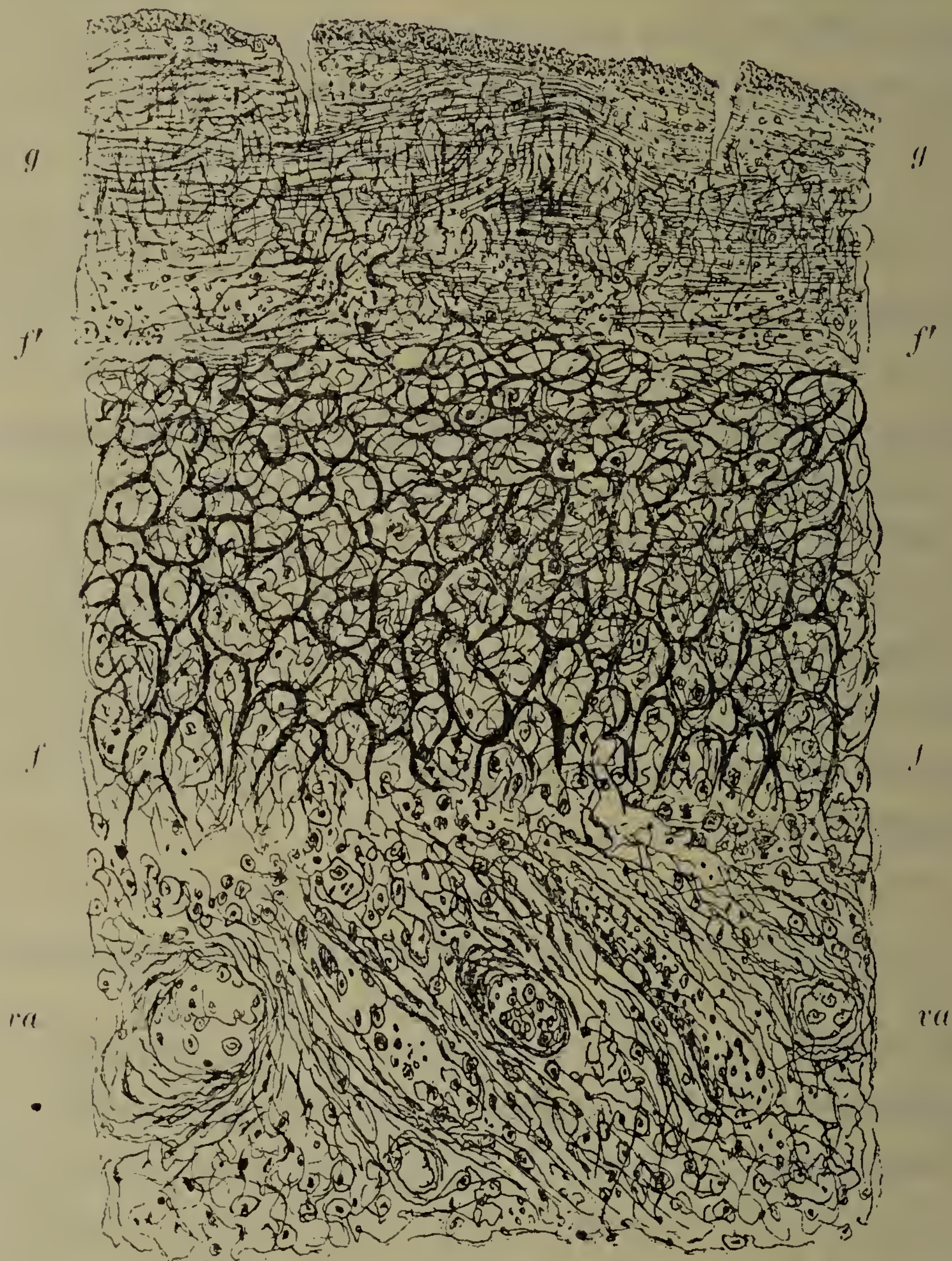


Fig. 83. — Preparato di una *membrana difterica* dell'ugola (da Baginsky). Ingr. 250 d.

I prodotti di quest'ultima vengono colpiti dalla necrosi e si convertono rapidamente in masse amorfe.

La pseudomembrana è composta da un cumulo di cellule (leucociti, epiteli) da un reticolo sottile di fibrina, da masse necrotiche, da microrganismi della difterite, a cui si associano altri germi, specialmente cocchi.

La necrosi del tessuto, che è già manifesta negli strati profondi, sotto forma di degenerazione ialina delle cellule e dei vasi, raggiunge il suo grado massimo verso gli strati superficiali.

Se noi esaminiamo una sezione microscopica di una *membrana difterica*, per esempio dell'ugola (Baginsky), in connessione al tessuto

alterato, vediamo (fig. 83): 1.° uno strato rilassato e alterato di cellule epiteliali e rotonde (*va*); 2.° un largo reticolo fibrinoso o fibrinoide, in alto più compatto, contenente epiteli e cellule linfatiche (*f f*); 3.° uno strato formato da epiteli gravemente alterati, attraversato da un denso e intricato reticolo (*f' f'*); 4.° uno strato in cui si vedono ancora più manifeste le profonde distruzioni del tessuto e la fusione degli elementi morfologici in masse opache amorfe (*g g*).

La localizzazione più frequente della difterite nell'uomo si ha nella faringe e si possono avere due tipi principali d'*angina difterica*, cioè la forma *comune* e la forma *maligna*: intorno a queste si raggruppano casi intermedi. Vi è poi la *difterite della laringe* o *dei bronchi* detta anche *croup difterico*, che per lo più è secondario alla difterite della faringe e del naso. Forme assai più rare sono quelle della congiuntiva, della pelle e delle ferite, della bocca, dell'orecchio e dei genitali esterni. I fenomeni locali sono molto variabili per tipo e per intensità e dipendono dalla tumefazione e dalla presenza dell'essudato bene aderente ed ingombrante. Per semplice azione meccanica le pseudomembrane sono spesso causa di morte, inquanto che possono occludere le vie aeree superiori. A ciò si rimedia con la *tracheotomia* o con l'*intubazione*. I fenomeni generali dipendono dall'entrata in circolo delle tossine difteriche e dalle gravi alterazioni di tipo degenerativo, che si hanno nel cuore, nei reni, nel sistema nervoso. Perciò si hanno disturbi circolatori ed anche paralisi cardiaca, albuminuria e uremia, fenomeni nervosi e paralisi. La febbre non manca mai e va dai 38° ai 40°.

Il bacillo della difterite spesso si *associa* ad *altri bacteri* e specialmente agli streptococchi (*simbiosi*). In questo caso il decorso dell'infezione difterica è più grave. I prodotti tossici degli streptococchi influiscono favorevolmente sullo sviluppo dei bacilli della difterite (Bernheim, Hilbert ed altri).

Per rischiarare tutto il complesso quadro eziologico, patogenetico e anatomo-patologico della difterite sono stati fatti molti esperimenti negli animali, per i quali il bacillo di Löffler è in genere assai patogeno. I più sensibili all'azione di culture virulente sono la cavia, il coniglio, il pollo giovane, il colombo, il cane, la capra, il cavallo, mentre sembra che i topi e i gatti vadano immuni da questa infezione.

Nella cavia si osserva, dopo un giorno dell'*inoculazione sottocutanea* di $^1/_2$ o di 1 cm.^{3} di cultura difterica in brodo (sviluppo di 24 ore), una tumefazione locale; poi la respirazione si fa frequente, e si manifestano sonnolenza, abbattimento generale, e dopo un giorno, e tal-

volta più tardi, avviene la morte. Nei casi a *rapido decorso* si trova al punto d'inoculazione un essudato grigio, contenente i bacilli difterici virulenti; intorno al punto d'infezione esiste una edema emorragico con coaguli fibrinosi. Tutti gli organi parenchimatosi sono iperemici, tumefatti. Nella cavità toracica si trova un essudato sieroso, emorragico. Rare volte i bacilli della difterite vennero trovati negli organi interni del corpo e nel sangue, perchè il bacillo difterico ha per carattere di non invadere l'organismo degli animali ricettivi, ma di restare localizzato nel punto d'innesto.

Altre volte, e più spesso nel coniglio, la malattia sperimentale ha un *decorso cronico* e allora compaiono fenomeni vari, dipendenti da degenerazione grassa del cuore, dei reni, del fegato, e le *tipiche paralisi,* che si osservano nella malattia spontanea dell'uomo.

L'andamento della malattia può esser diverso, se l'inoculazione della cultura, invece che per la via sottocutanea, è fatta per altre vie.

In seguito all'*inoculazione intramuscolare* dei bacilli, il decorso della malattia è più rapido, mentre più lento è quello per *iniezione intraperitoneale.*

Per *infezione tracheale* (coniglio, cavia, colombo), anche con piccole quantità di cultura virulenta, si forma, nel punto d'inoculazione, un vero essudato membranoso, che tende a diffondersi, formando pseudomembrane, le quali non si ottengono per l'azione di altri microbi (stafilococchi, streptococchi, *bacterium coli*) (Henke ed altri). Si noti però, che condizione indispensabile per la riuscita, per questa via, della difterite sperimentale, è che la mucosa tracheale venga meccanicamente lesa.

Somiglianti alterazioni locali si hanno se l'infezione è fatta nella mucosa *genitale* o nella congiuntiva, ma non è ancora sufficientemente provato, se il *virus*, applicato sulla *mucosa ad epitelio intatto* o introdotto per le *vie digerenti,* abbia un'azione patogena.

Roux e Yersin ottennero la morte degli animali in pochi giorni, in seguito a *iniezioni intravenose.*

III. — Tossine difteriche.

La *tossina difterica* venne ricavata dalle culture pure contemporaneamente dal Löffler, dal Roux e dal Yersin, i quali ultimi poi trovarono, che una cultura in brodo di bacillo difterico di 7 giorni, filtrata, determina i tipici fenomeni di intossicazione. La tossina difterica, che è un'*esotossina*, si ottiene, sia colla filtrazione delle culture,

sia con la loro sterilizzazione a 55°-60°. I *filtrati* più vecchi, contrariamente a ciò che avviene per le culture in brodo, sono più energici, nella loro azione complessiva, che quelli giovani. Di recente vennero indicati anche altri metodi per ricavare i veleni difterici.

L'esotossina è termolabile; risente l'azione dannosa del calore, della luce, dei raggi Röntgen, degli acidi, degli antisettici, dei succhi digerenti. La sua costituzione chimica è poco nota, ad onta degli studi del Löffler, del Roux e del Yersin che la considerano come un *enzima:* come tale sarebbe un prodotto di secrezione dei bacilli. Brieger considera la tossina difterica come una *tossialbumina,* simile alla sieroalbumina; Belfanti la ritiene affine alle nucleine.

Secondo le ricerche dell'Ehrlich e poi d'altri, risulterebbe che i bacilli difterici producono due specie di veleni, *tossine* e *tossoni,* che si distinguono per il modo diverso di comportarsi di fronte alle *antitossine;* ai tossoni sarebbero in particolare dovute le paralisi post-difteriche. Tanto le tossine che i tossoni sarebbero sostanze molto complesse, ancor oggi argomento di interessanti studi chimici.

Il veleno difterico si conserva a lungo attivo, tanto allo stato secco che umido; nella quantità di gr. 0,001 di sostanza secca basta per uccidere, in circa due giorni, una cavia di 500 gr., mentre per lo stesso scopo occorre 0,1 gr. di filtrato.

Il veleno difterico ha una particolare affinità per il sistema nervoso centrale (per i lipoidi?), si è trovato anche negli organi degli animali morti per difterite o nei succhi dei tessuti difterici nell'uomo.

Pare che esso non venga eliminato nè per la via renale (orina), nè per la via intestinale (feci), dall'organismo in cui venga introdotto o in cui si formi.

IV. — Immunizzazione contro la difterite.

Gli animali sensibili alla difterite *si rendono immuni,* sia vaccinandoli ripetutamente con le culture difteriche attenuate, sia, con metodo più sicuro e pratico, trattandoli con dosi crescenti di filtrato abatterico delle culture difteriche.

Secondo alcuni questo filtrato contiene, oltre il veleno specifico (la tossina difterica), altre sostanze, che sono forse un prodotto di secrezione dei bacilli e che passano sotto il nome di *sostanze immunizzanti,* perchè anche ad esse si attribuisce il potere di rendere refrattario l'organismo verso la difterite.

Negli animali, che hanno così acquistato un'*immunità attiva,* il siero di sangue contiene un'*antitossina.* Come abbiamo visto nella parte ge-

nerale (pag. 288 e seg.) è anzi su questa antitossina che sono state fatte le ricerche più importanti sul meccanismo d'azione degli anticorpi antitossici. A queste pagine rimandiamo adesso il lettore. Il siero antitossico, oltre ad avere un'*azione curativa,* ha la capacità di provocare a sua volta una immunità passiva, che ha la durata di qualche mese.

Poichè il siero di Behring è unicamente un siero antitossico, colla comune sieroterapia i bacilli non vengano direttamente attaccati e possono restare a lungo viventi nell'organismo guarito, per esso innocui, a causa della sopravvenuta saturazione con antitossine, ma non innocui per altri organismi sani e non immunizzati. È per questo che lo Sclavo e la sua scuola hanno cercato di ottenere un siero al tempo stesso *antitossico e antibacterico*, trattando i cavalli e con tossine difteriche e con i corpi dei bacilli morti. Sulla efficacia reale di questo siero detto *polivalente*, non si hanno ancora resultati definitivi.

V. — Diffusione del bacillo della difterite.

Sulla diffusione del bacillo della difterite negli ambienti sono state fatte molteplici osservazioni, alcune delle quali hanno una grande importanza epidemiologica.

Prima di tutto accenniamo che, come altri bacteri, così il bacillo della difterite venne trovato nella bocca di *persone sane*, che giammai soffrirono di questa infezione, ma che vivevano in regioni, dove la difterite era endemica; e questo reperto indiscutibile viene a confermare che, se manca la *disposizione individuale* ad ammalare, il bacterio da per sè non è capace di determinare l'infezione.

Quali siano gli elementi del nostro organismo, capaci di difenderci dall'infezione difterica, e che conferiscono al corpo questa speciale *refrattarietà naturale*, non è ben noto.

Sono gli *ammalati* e i *convalescenti* che diffondono facilmente i bacilli difterici, i quali, oltre che nelle pseudomembrane difteriche, si trovano talvolta nella cavità nasali, nei seni frontali, nella laringe, negli essudati broncopneumonici, nelle ferite per tracheotomia, nella congiuntiva, nella mucosa vulvare, nella cute, quando vi sono localizzazioni superficiali, nell'essudato fibrinoso dello stomaco. Nei cadaveri dei difterici si trovano talvolta i bacilli nei polmoni, nella milza, e in altri organi e nel sangue.

I malati di difterite, anche dopo parecchie settimane dalla guarigione, sono molto infettanti, e possono esserlo anche coloro che li assisterono nelle famiglie e negli ospedali. Gli oggetti di ogni specie,

venuti in contatto con gli ammalati, possono diffondere il contagio e ciò anche dopo un non breve lasso di tempo, poichè, come si è detto, il bacillo è assai resistente. Biancherie, libri, stoviglie, giocattoli sono spesso mezzi di propagazione delle epidemie differiche e così pure l'acqua, il latte ed altri cibi.

Le epidemie differiche restano talvolta limitate a centri ristretti, collegi, scuole, caserme, ma più spesso si propagano per tutta una città, in cui compaiono focolai anche distanti gli uni dagli altri. L'isolamento degli ammalati e dei convalescenti e la ricerca dei portatori dovrebbero essere le basi di una difesa sicura contro queste epidemie, ma trovare i portatori non è cosa facile nè molto pratica. La disinfezione della bocca e della faringe con soluzioni antisettiche e, secondo il Rendu, anche con correnti d'aria riscaldata a 60°-65°, può essere di qualche utilità.

Le iniezioni profilattiche di siero, praticate nei collegi, nelle scuole, nelle comunità molte volte hanno arrestato il progresso dell'epidemie, e quindi vanno consigliate in questi casi. Mentre si fanno le iniezioni profilattiche si deve procedere alle disinfezioni accurate degli ambienti e di tutto ciò che venne a contatto con gli ammalati. Anche le feci e le orine, che possono essere molto infettanti, debbono essere disinfettate con cura.

VI. — Bacilli pseudodifterici.

Le numerose ricerche eseguite sull'eziologia della difterite condussero alla scoperta di diversi bacilli simili, per i loro caratteri, al bacillo della difterite, che vennero perciò chiamati *pseudodifterici*. Il Löffler stesso ne descrisse una specie, il *bacillo pseudodifterico* (Löffler e Hofmann-Wellenhof), trovato nel tessuto differico; il quale pur si distingue bene, per la sua forma e per il suo modo di sviluppo, dal bacillo della difterite genuino. Non è dimostrato che il bacillo pseudodifterico si possa trasformare nel bacillo differico. Molti altri bacilli, simili al differico, vennero descritti da vari bacteriologi. Alcuni sono probabilmente *varietà avirulente* del bacillo differico, e tale sembra il *bacterio* della *xerosi della congiuntiva* (Neisser e Kuschbert, Gelpke, Colomiatti, Leber, Francioni ed altri), benchè in questi ultimi tempi si ritorni a qualificarlo come un bacillo pseudodifterico (Axenfeld ed altri).

Altri microrganismi vennero descritti in forme morbose simili alla difterite (*pseudodifterite*), altri vennero trovati sulla pelle e sulle mu-

cose normali e malate (Gromakowsky, Nakanishi, Ticher e Czaplewsky, De Simoni). Müller, ha trovato un bacillo simile a quello della difterite in alcune forme di angine con esantemi scarlattiniformi,). Quindi su tale questione dei bacilli pseudodifterici regna ancora molta oscurità: in ogni modo si può dire che essi formano un gruppo molto diffuso di *saprofiti*. Schmitz ammette la possibilità di trasformare veri bacilli difterici in pseudodifterici.

Giova però conoscere l'esistenza di queste differenti forme per la *diagnosi bacteriologica della difterite*. Se la localizzazione dell'essudato difterico è tipica, se in questo si trovano numerosi bacilli, che hanno caratteri morfologici e culturali ben distinti, e si dimostrano virulenti per la cavia o per gli altri animali, la diagnosi è chiara: altrimenti conviene ricorrere alla diagnosi differenziale, tenendo conto:

1.° che il bacillo pseudodifterico del Löffler cresce rigoglioso sulle patate e sull'agar e non si riesce a renderlo virulento per la cavia;

2.° che la cavia immunizzata con prodotti del vero bacillo della difterite è refrattaria in modo assoluto all'azione del bacillo difterico;

3.° che la reazione del Neisser (bleu acido di metilene e vesuvina), è specifica per il *b. difterico*. Con essa si colorano in bleu i granuli e in color bruno il corpo della cellula bacterica.

Fra i bacilli pseudodifterici si pone il *bacillo fusiforme* (*Corynebacterium fusiforme*, Lehmann e Neumann) di Plaut-Vincent, cui si attribuisce un valore patogeno nell'*angina* di Vincent, nella quale però esso è associato con uno spirochete.

Il bacillo fusiforme fu trovato nelle affezioni a carattere necrotizzante, ulcerose, simili alle infezioni difteriche, nella quale i fenomeni generali sono poco notevoli, in confronto alle lesioni anatomiche delle tonsille, sulle quali sorgono le false membrane che contengono talora quasi in cultura pura il bacillo fusiforme insieme a spirocheti. Nelle ulcerazioni scorbutiche delle gengive, in quelle da sifilide sulla mucosa della bocca, nel noma, nelle affezioni cancerose della bocca, nell'*ulcus tropicum*, nelle lesioni dentarie, ecc., furono scoperti bacilli fusiformi associati a spirocheti, e a cocchi di varia specie e ad altri bacteri.

I bacilli fusiformi hanno forme allungate (5-12 μ); si colorano con lo Ziehl diluito, non si colorano col Gram. Nell'agar o brodo con siero di cavallo o liquido ascitico questi bacilli crescono in condizione strettamente anaerobica. Nei terreni zuccherati con liquido ascitico crescono anche quali aerobi. Le culture emanano un odore fetido, proprio anche ai tessuti ulcerati. Non sembrano sicuramente patogeni per gli animali; si trovano sulla mucosa boccale di persone sane con denti guasti.

VII. — Affezioni difteriche degli animali.

Negli animali (uccelli, bovini, ovini, maiale, cane, gatto, coniglio, ecc.) insorgono processi infiammatori con necrosi delle mucose, con produzione di essudato fibrinoso, disposto a pseudomembrane, che ricordano l'infezione difterica dell'uomo.

Tale è la *difterite degli uccelli,* che colpisce senza distinzione tutti gli uccelli e a preferenza i colombi, perchè sono i più sensibili verso tale infezione. L'eziologia di queste malattie non è chiara, perchè dal materiale patologico molti e vari sono i germi che furono isolati; e cioè: il *bacterium diphtheriae columbarum* (Löffler), che è patogeno per il piccione e per altre specie animali; il *bacterium diphteriae avium* (Haushalter, che si è poi dimostrato patogeno per molti volatili e per altre specie animali; il *Roup bacillus* (Streit), che fu trovato nella difterite degli uccelli (malattia chiamata *roup*) nell'America del Nord, che è patogeno, oltrechè per gli uccelli, per altri animali; il *bacillo della difterite aviaria* del Müller; infine ricordiamo il *bacillo* del Bordet e del Fally, che è diverso da tutti i precedenti e viene denominato *microbacterio.*

Tutti questi microrganismi producono negli animali processi pseudodifterici, ma essi non hanno nulla di comune col bacillo di Löffler. La difterite umana è dunque una entità morbosa a sè. Non è esclusa però la possibilità che la difterite degli uccelli venga trasmessa all'uomo, per contagio, come non è escluso il caso di un'infezione degli uccelli per bacilli pseudodifterici del tipo umano.

L'agente specifico della *difterite dei vitelli* è il *bacillus diphtheriae vitulorum* (Löffler), identico al *bacillus necrosis* (Bang).

Esso è probabilmente identico al *bacillus necrophorus* (Flügge), al cosidetto *streptococco del coniglio* (Schmorl), al *bacillus filiformis* (Schütz), al *bacillo del noma dei vitelli* (Ritter).

Nei *bovini* questo germe provoca una malattia, detta pure difterite e il cosidetto vaiuolo cancrenoso, la necrosi del fegato, gli ascessi del fegato, la difterite dell'intestino e dell'utero, le necrosi emboliche dei polmoni, e certi processi necrotici del miocardio.

Negli *equini* è causa di processi difterici dell'intestino crasso con necrosi.

Nei *suini* infine determina processi difterici in vari organi.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

Sulla *difterite dell'uomo:*

Si consultino le seguenti pubblicazioni monografiche recenti, nelle quali la bibliografia è ampliamente citata:

COMBA, in LUSTIG, *Malattie infettive dell'uomo e degli animali*, Milano 1913, a pag. 717-720 (sono citati quasi tutti i principali lavori italiani).

NEISSER e GINS, *Ueber Diphterie;* WERNICKE, *Die Immunität bei Diphterie*, nel KOLLE e WASSERMANN, *Handbuch der Pathogenen Mikroorganismen*, Jena 1913.

ECKERT, *Deutsche med. Wochenschrift*, 1912, n. 43. — *Die Serumtherapie, der Diphtherie*, in WOLF-EISSNER, *Handbuch der Serumtherapie*, München 1910.

Si consultino inoltre le seguenti pubblicazioni meno recenti, ma classiche:

BEHRING, *Geschichte der Diphtherie*, Leipzig 1893. — *Diphtherie, Sammlung*, vol. II, 1901.

LÖFFLER, *Mitteilungen a. d. Kaiser. Ges.-Amt.*, vol, 2, 451, 1884. — *Klin. Jahrbuch.*, vol. 19, f. 4, 1908.

EHRLICH, *Wertbestimmung des Diphterieheilserums*, Jena 1897.

ESCHERICH, *Der Diphtheriebacillus*, Wien 1894.

BAGINSKY, *Diphtherie und diphtheritischer Croup*, Wien 1898.

Sulla *difterite negli animali:*

ARLOING, *Diphterie aviaire et diphterie humaine, I Congr. internationale de pathologie comparée*, Paris 1912.

GUERRINI, *Affezioni difteriche degli animali*, in LUSTIG, *Malattie infettive, ecc.*, ilano 1913, pag. 721 (contiene tutta la bibliografia).

SCHMITZ, *Berl. Klin. Wochensck*, 1917, p. 133.

CAPITOLO X.

Il vibrione del colera e i vibrioni colerasimili.

Il *vibrione del colera*, detto anche inesattamente *bacillo del colera* o *bacillo di Koch* o *bacillo virgola*, fu scoperto da Koch in Egitto nel 1883, ma già 50 anni prima il Pacini aveva osservato bacteri nelle deiezioni dei colerosi, e li aveva messi in rapporto con lo sviluppo della malattia. Ulteriori studi di Pfeiffer, di Gaffky, di Lustig e di molti altri, compiuti dal 1884 al 1894, misero ben in luce la costante presenza del vibrione nelle deiezioni dei colerosi e talvolta anche nel vomito, e nel contenuto intestinale dei cadaveri e con queste e con altre ricerche si stabilì indiscutibilmente l'eziologia bacterica del colera e si pose fine a tutte le discussioni e a tutte le dottrine, con cui, prima e dopo del Pettenkofer, si era tentato in vari modi di spiegare lo sviluppo di questa malattia epidemica.

Il *colera asiatico* infierisce da secoli nell'India ove è endemico. Dall'India è stato molte volte importato in Europa a cominciare dal secolo decimonono e ha prodotto terribili pandemie, di cui le principali sono sei, svoltesi in un periodo di tempo fra il 1817 e il 1902. La diffusione delle pandemie ha sempre seguito le grandi vie del commercio. Le perdite si possono calcolare, in Europa, a milioni di vittime, finchè si sono trovati mezzi profilattici efficaci, basati su principii assolutamente sicuri.

In Italia si ebbero epidemie negli anni 1910 e 1911, e recentemente nel 1915 scoppiò la malattia fra le truppe della nostra fronte carsica, per contatti con l'esercito austriaco, infettato nelle regioni galiziane. Dal settembre al dicembre 1915 si ebbero nel nostro esercito circa 14.000 casi, ma la Sanità Pubblica e la Sanità Militare seppero assai bene provvedere a questo flagello, che avrebbe potuto compromettere l'esito della guerra, cosicchè fu subito spento il focolaio epidemico, nessun caso si ebbe nell'interno del paese e dal principio del 1916 in poi la morbidità fra le truppe si ridusse a pochissimi casi e finalmente cessò.



Fig. 84. — *Vibrione del colera* (colorazione con fucsina) dalle deiezioni. 900. d.

Si può senza esagerazione affermare, che questo è stato uno dei trionfi più belli e più fruttuosi della nostra scienza.

I. — Caratteri morfologici e biologici.

Il *vibrione del colera* (fig. 84) ha i seguenti caratteri *morfologici* e *biologici:* i singoli individui sono corti e curvi, hanno una lunghezza che oscilla fra 0,8 e 2,0 μ, una grossezza di circa $^1/_6$ fino ad $^1/_3$ del diametro longitudinale e formano spesso, mettendosi di seguito l'uno all'altro, filamenti a spira detti *spirilli* (osservazione in goccia pendente a 25°-30°). Due individui a scissione compiuta si dispongono spesso a forma di S. Le forme giovani, osservate a fresco, appaiono meno curve delle adulte. Le forme atipiche si vedono sia nelle deiezioni, sia nelle vecchie culture. I vibrioni *si muovono* vivacemente per mezzo di *ciglia,* disposte alle estremità del bacterio: esaurito il terreno nutritivo, in cui si sviluppano, essi entrano in un *periodo involutivo,* nel quale perdono i caratteri propri di forma e l'affinità per i colori d'anilina. Il bacillo del colera non resiste al Gram.

Sull'esistenza delle *spore* vi è divergenza d'opinioni; il Hueppe descrisse *forme durature* del bacillo virgola, che sarebbero vere *artrospore*, mentre altri credono, e con ragione, che queste siano semplici forme involutive. Il bacillo virgola è essenzialmente aerobio.

La *coltivazione* riesce in molti terreni leggermente alcalini, mai in



Fig. 85. — *Vibrone del colera*. Cultura a piastra in gelatina. Colonia di 36 ore, assai granulosa, ingrand. 150.



Fig. 86. — *Vibrione del colera*. Cultura a piastra in gelatina. Colonia di 48 ore, poco granulosa, ingrand. 150.

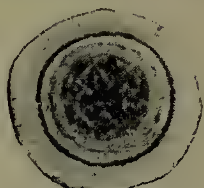


Fig. 87. — *Vibrione del colera*. Cultura a piastra in gelatina. Colonia di 36-48 ore, tipica, ingrand. 150 d.

quelli acidi. Sulle piastre di *gelatina*, dopo 24 ore, si formano piccoli punti di vegetazione biancastra, che a debole ingrandimento appaiono

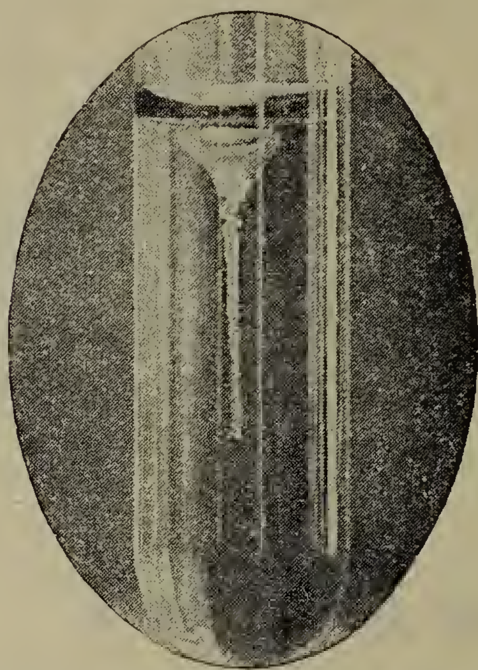


Fig. 88. — Cultura del *vibrione del colera* nella gelatina nutritiva al 10 $^0/_0$: terzo giorno di sviluppo alla temperatura dell'ambiente.

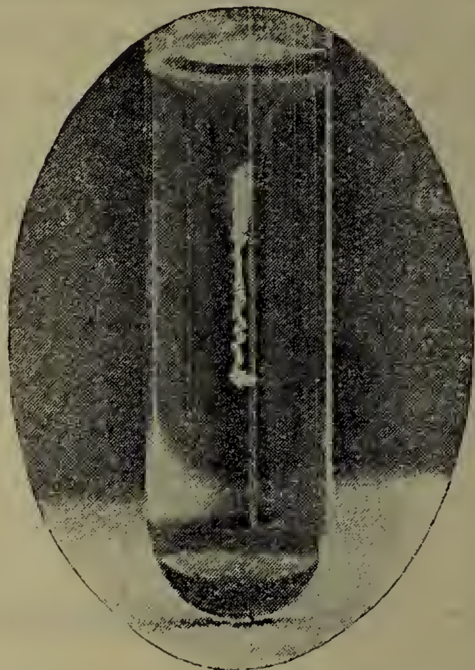


Fig. 89. — Cultura del *vibrione del colera* nella gelatina nutritiva al 10 $^0/_0$: ottavo giorno di sviluppo alla temperatura dell'ambiente.

come dischi rotondi, giallognoli, a margini irregolari, finamente gibbosi e dentellati: poi queste colonie divengono più scure, i margini si fanno spiccatamente dentellati, la loro superficie granulosa si copre di un pulviscolo vitreo, giallognolo; al terzo giorno si osserva la *liquefazione imbutiforme del terreno nutritivo*, liquefazione che nei giorni successivi va sempre più allargandosi (fig. 85, 86, 87).

Nei tubi da saggio con gelatina la cultura per infissione appare molto caratteristica: nelle prime 48 ore, lungo l'asse d'infissione dell'ago

si vede un nastro bianco-grigiastro, che, a debole ingrandimento. pare composto di piccoli punti splendenti, e circondato da un leggero alone di gelatina fluidificata: seguitando lo sviluppo, si forma una cavità imbutiforme, la quale, nel tubo illuminato da un raggio perpendicolare, sembra contenga una bolla d'aria (fig. 88, 89). Quest'ultimo fenomeno non è però costante; esso dipende dalle condizioni. in cui si eseguisce l'innesto del materiale nel terreno di cultura. L'ulteriore fluidificazione della gelatina è lenta: dopo 15 giorni i $^2/_3$ superiori della gelatina sono liquefatti; al fondo si vede una massa liquida caseosa.

Le culture in *agar* non sono caratteristiche, si conservano più a lungo. Il vibrione cresce anche sulle *patate*.

Dopo 24 ore a 37° si intorbida il *brodo*, in cui la cultura si sviluppa, e si forma una cuticola alla superficie, che si fa poi sempre più grossa e infine si riduce a brandelli e cade al fondo del recipiente.

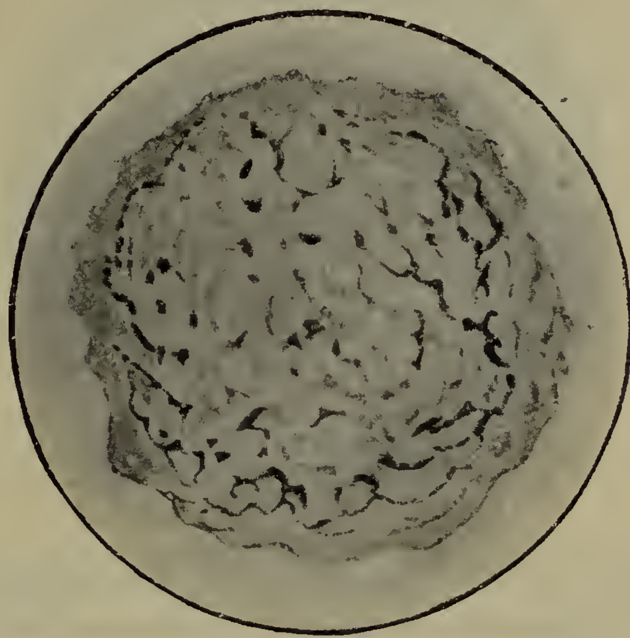


Fig. 90. — *Vibrione del colera*. Cultura a piastra in gelatina. Colonia di 48 ore, poco granulosa. Ingr. 1 : 200. d.

Dalle culture in brodo (24 ore di sviluppo) e dalle culture nel peptone e cloruro di sodio si ha, con l'acido solforico puro, la *reazione dell'indolo* (reazione del *rosso del colera* — Brieger), che non è però specifica per il colera, ma comune ad altri bacteri.

Il bacillo virgola cresce pure nel *latte*, e nel *siero*, fluidificandolo. Non si sviluppa al disotto di 8°, benchè a questa temperatura si mantenga vivo: la *temperatura ottima di sviluppo* è sui 32°-39°.

Hirschbruch e Schwer hanno applicato alla diagnosi rapida del colera un terreno culturale, che poco si differenzia da quello di Conradi e Drigalski per il tifo (agar, cristalvioletto, laccamuffa, lattosio): i vibrioni colerigeni vi crescerebbere presto, dando al terreno un colore bleu intenso. Besser ha ripetuto queste ricerche e ha concluso che il terreno di Hirschbruch e Schwer è di utilità grande per la diagnosi del colera: i vibrioni vi crescono in 14 ore, lasciando addietro molte altre forme bacteriche del materiale di ricerca.

Sono parecchi i *metodi di arricchimento* proposti per l'*isolamento rapido del vibrione colerigeno* da materiale polibacterico, come sarebbero le deiezioni, il contenuto intestinale dei cadaveri, il vomito dei malati, le acque putride.

I processi culturali più in uso sono i seguenti:

a) il terreno all'agar-sangue alcalino (Dieudonné): in questo il vibrione cresce presto e numeroso, ma non è impedito lo sviluppo di altri germi comuni dell'intestino e di alcuni bacteri del gruppo tifo-coli;

b) il terreno alla bile di bue, addizionata col 3 $^0/_0$ di carbonato sodico (e talora anche nitrato potassico all'1 $^0/_{00}$) (Ottolenghi), giova all'accrescimento precoce di numerose colonie di vibroni, mentre gli altri germi si sviluppano in minor numero e più lentamente;

c) il terreno all'acqua peptonizzata (Schottelius) è più antico e

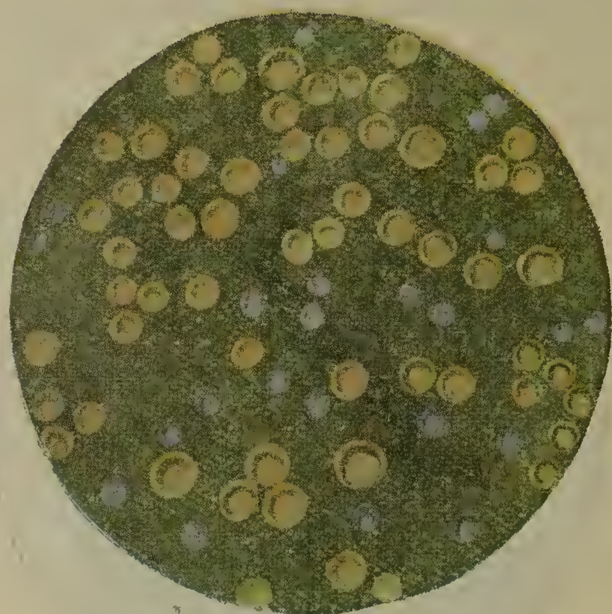


Fig. 91. — Colonie di *vibrioni colerigeni* (bluastri) e di b. coli su piastre d'agar, dopo 24 36 ore di sviluppo.

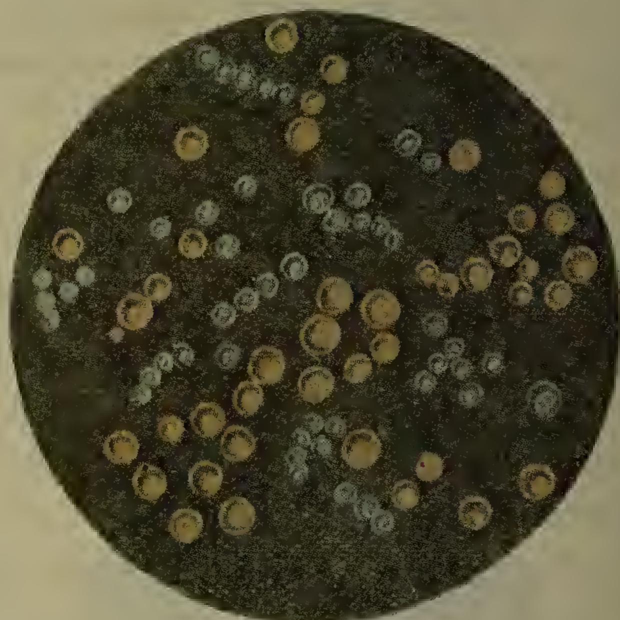


Fig. 92. — Colonie atipiche di *vibrioni del colera* (bluastre) e di b. coli sull'agar in piastre, dopo 24-36 ore di sviluppo.

sperimentato con molto successo: in esso in poche ore (6 a 7 ore) si sviluppano alla superficie i vibrioni quasi in cultura pura.

Altri metodi, come quello del Bandi o metodo dell'isolamento e della identificazione dei germi agglutinati allo stato nascente, il metodo di Di Vestea o metodo delle gocce comunicanti, si basano su particolari proprietà biologiche del germe colerigeno.

Per il riconoscimento *sicuro* del vibrione colerigeno si deve ricorrere, almeno nei primi casi sospetti, che si manifestino in un nuovo focolaio, alla agglutinazione con sieri di alto valore almeno di 1 : 4000, e alla prova di Pfeiffer.

Noi dobbiamo ritenere che ogni vibrione che è agglutinato ad 1 :1000 da un siero anticolerico del titolo 1: 4000 è certamente da considerarsi per colerigeno.

L'agglutinabilità talora è dubbia o manca nei ceppi isolati direttamente dalle feci, ma si presenta nei germi ricavati da successivi trapianti.

Il vibrione colerigeno non *resiste* a lungo all'*essiccamento*. Resiste per alcune ore anche alla temperatura di — 10°; per alcuni giorni a 0°, per meno di un'ora a 55°. Muore subito a 100°. La luce diretta del sole uccide presto i vibrioni.

Molte sono le *sostanze chimiche disinfettanti* che, già in media concentrazione, distruggono abbastanza presto il vibrione del colera.

Una soluzione al 0,05 °/₀ di *acido cloridrico* uccide in 6 minuti i vibrioni virulenti; il succo gastrico normale paralizza il loro sviluppo, e può ucciderli (Schultz-Schultzenstein). Anche acidi deboli, quali sono gli acidi organici (acido acetico, citrico, ossalico) bastano ad uccidere i vibrioni.

I vibrioni possono vivere ore, fino a qualche giorno, nell'acqua distillata: nell'acqua comune più a lungo; in quella stagnante per mesi e forse vi si moltiplicano. Nei materiali in putrefazione i vibrioni in competizione con altri microrganismi muoiono presto, ma non sicuramente.

Nella biancheria i vibrioni vivono per qualche settimana; sulle verdure vivono a lungo, fino a quattro settimane di certo; nel latte sterilizzato fino due mesi.

II. — Veleni colerici.

Il vibrione colerigeno è un bacterio tossico. Dalle sue culture e dal materiale cadaverico, contenente i vibrioni, si ricavarono *veleni specifici.*

L'esistenza di sostanze tossiche, prodotte dai bacteri colerigeni, era già supposta dal Koch, in base alle sue osservazioni intorno ai fenomeni clinici del morbo, che sono prevalentemente tossici, e il Cantani pensò, che questi veleni fossero contenuti nella cellula bacterica. Più tardi R. Pfeiffer e la sua scuola, Gamaleia, Galeotti ed altri studiarono con nuovi metodi i veleni del colera.

Secondo l'opinione più accreditata il vibrione è un germe ad *endotossine.*

Galeotti studiò le proprietà di un veleno da lui estratto per via chimica dai vibrioni colerigeni (nucelo-proteide, estratto col metodo Lustig-Galeotti).

Il nucleoproteide bacterico produce negli animali da esperimento fenomeni funzionali non diversi da quelli, che si osservano nell'infezione colerica dell'uomo.

La scuola francese ammette, accanto alle endotossine, l'esistenza

di tossine solubili o esotossine, ed anche Kraus ed altri appoggiano con le loro ricerche, intraprese particolarmente con un ceppo di vibrioni detto di El Tor, questa dottrina.

Alcuni ceppi di vibrioni producono emolisine solubili, dotate di proprietà antigene e termolabili, come le vere tossine. I veleni emolitici si studiano, seminando i vibrioni su piastre di agar-sangue; attorno alle colonie, se c'è emolisi, si formano zone decolorate; non è però proprietà costante questa dell'emolisi. Più intensi produttori di emolisine sono altri vibrioni non colerigeni.

III. — Esperimenti sugli animali.

Il colera asiatico è una malattia propria della razza umana, mentre tutti gli *animali* vanno da essa naturalmente immuni. A nessuno è riuscito, nemmeno in tempo di epidemia, vedere un caso di colera spontaneo negli animali, neanche in quelli a cui si somministrarono ripetutamente, insieme con gli alimenti, le deiezioni tipiche dei colerosi, contenenti il vibrione, quasi in cultura pura.

Benchè gli *esperimenti sugli animali* non abbiano dato, nemmeno con la inoculazione di culture pure, il quadro clinico e anatomo-patologico identico a quello che il colera dà nell'uomo, tuttavia essi hanno un'alta importanza per lo studio dei problemi, che riguardano la *patogenicità specifica del colera* e la immunità per esso.

Le prime prove d'infezione sperimentale si debbono al Nicati e al Rietsch, i quali, partendo dall'osservazione fatta nell'uomo, che la sede prediletta del bacillo è l'intestino tenue, e che l'infezione per bocca, non riesce per l'azione bactericida del succo gastrico normale, iniettarono nelle cavie le culture pure del bacterio colerigeno, direttamente nel duodeno, e, per eliminare la supposta azione bactericida della bile, legarono contemporaneamente il dotto coledoco. Da questi esperimenti, come da quelli del Koch, che introdusse le culture virulente nello stomaco delle cavie con certe cautele (fra le quali quella di rendere prima alcalino il succo gastrico con una soluzione al 5 per cento di carbonato di soda, e di paralizzare con l'oppio il movimento peristaltico intestinale) si ottenne la morte degli animali, con un quadro anatomico, se non al tutto identico, simile a quello del colera dell'uomo. Alla necroscopia si trovò l'intestino tenue fortemente arrossato, ripieno di un liquido acquoso, contenente fiocchi, e tra questi i bacilli virgola quasi in cultura pura.

Il Cunningham, il Lustig e poi il Hueppe dimostrarono che, iniet

tando il bacillo virgola sotto cute o nella cavità peritoneale, senza precedente lesione dell'intestino, si aveva la localizzazione dei bacilli nel tenue: poi il Thomas, l'Issaëff e il Kolle ottennero nel coniglio giovane la localizzazione dei vibrioni del Koch nell'intestino tenue e le alterazioni anatomiche conseguenti, iniettando culture del vibrione colerigeno nella vena dell'orecchio. L'infezione *per os* dei conigli giovani riesce piuttosto raramente (Kolle e Issaëff). Interessanti del pari sono i più recenti esperimenti del Metschnikoff sui conigli poppanti: egli introdusse loro per bocca il vibrione e così ne determinò la morte per colera.

Vi sono infine certe specie animali, come lo *spermophilus guttatus*, che in determinate circostanze, sembrano sensibili all'azione diretta del bacillo colerigeno, senza previa preparazione dell'intestino. Ma tali esperimenti meritano ancora conferma, poichè essi non sono riusciti su animali ibernanti (*myoxus glis*), nemmeno durante quel periodo, in cui questi rosicanti escono dal letargo e i loro tessuti sono quindi più sensibili all'azione dei microrganismi patogeni (Lustig).

La forma sperimentale più nota dell'infezione è la peritonite colerica. che si ottiene, iniettando nel peritoneo dell'animale una dose sufficiente di cultura colerica virulenta.

IV. — Patogenesi ed epidemiologia del colera.

I vibrioni penetrano nell'organismo umano *per via orale* e, se non vengono distrutti o attenuati nella loro virulenza dal succo gastrico, essi arrivano al tenue e vi si moltiplicano rapidamente, favoriti dall'esistenza di peptoni in ambiente alcalino. Si introducono negli strati superficiali della mucosa, fra le cellule epiteliali che si necrotizzano per effetto dei veleni colerigeni: la penetrazione di questi veleni nel sangue si compie rapidamente, via via che cadono gli epiteli necrotizzati.

Nell'intestino, nei casi con decorso acutissimo, si trova un intenso arrossamento della mucosa del tenue, e il contenuto intestinale è risiforme: in quelli a decorso meno acuto, l'arrossamento è intenso intorno ai follicoli e alle placche del Peyer, la mucosa stessa è molto tumefatta e alterata: nei casi a decorso lento si trovano profonde alterazioni della mucosa del tenue, emorragie e necrosi, e il contenuto intestinale è purulento o emorragico.

I fenomeni morbosi del colera si spiegano in gran parte con gli effetti dell'endotossina dei vibrioni entrati in circolo. I più caratte-

ristici di questi fenomeni sono l'abbassamento della temperatura del corpo, che giunge fino al così detto *stato algido,* la profonda depressione del sistema nervoso e i crampi muscolari. Tali alterazioni funzionali si riproducono esattamente negli animali (cavie), trattandoli con la tossina colerica (Cicconardi).

Ma oltre che dei veleni colerici specifici, di un altro fatto va tenuto conto nella complessa sintomatologia di questa infezione, e cioè della continua perdita di acqua, che ha luogo attraverso le pareti intestinali alterate, perdita che non è compensata da assorbimento, di guisa

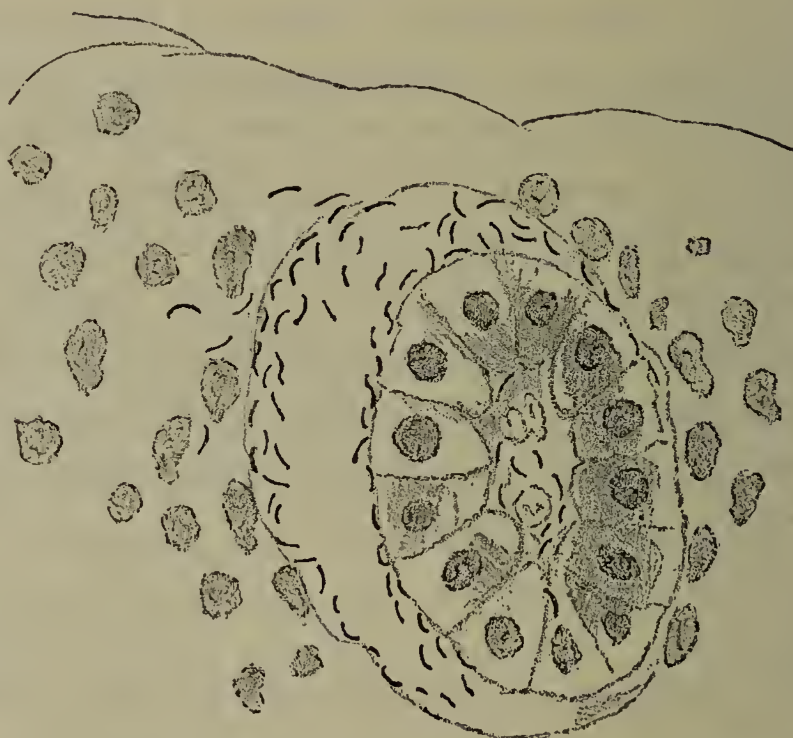


Fig. 93. — Bacilli virgola dol *colera asiatico* in una sezione dell'intestino tenue (Flügge).

che si ha una grave *inspissatio sanguinis,* con gravi conseguenze per la circolazione, per l'ossigenazione del sangue, per la secrezione renale.

Il materiale infettante, che diffonde il contagio, è rappresentato dalle deiezioni, ricchissime di bacilli e talora dal vomito del malato, ma il germe specifico viene sparso anche dai *portatori di vibrioni,* vale a dire da soggetti, che contengono ed eliminano dal loro intestino vibrioni colerigeni, senza offrire in atto sintomi clinici rilevanti.

Si distinguono a questo proposito: *vibrioniferi sani,* cioè persone che eliminano con le feci vibrioni per essi stessi innocui; *portatori convalescenti,* persone guarite dall'infezione acuta, con feci apparentemente normali, che eliminano regolarmente o irregolarmente, anche per settimane o mesi, vibrioni virulenti; *portatori in periodo di incubazione:* si tratta di soggetti in apparenza sani, con feci normali o quasi, che poi improvvisamente ammalano di colera.

Alla diffusione della malattia contribuiscono largamente, oltre i malati gravi ed i portatori, i casi di colera lieve a tipo di semplice diarrea, che decorrono ambulatoriamente.

Le epidemie di colera hanno due tipi: per contagio diretto o per diffusione idrica. Nel primo caso il contagio segue per contaminazione della bocca anche a mezzo degli alimenti, con vibrioni provenienti dalle feci o dal vomito del malato o dalle feci di portatori. Le epidemie a tipo idrico accadono, allorchè un corso d'acqua, un acquedotto, un pozzo vengono contaminati comunque dai vibrioni.

Le epidemie idriche scoppiano improvvise, con un numero di malati rapidamente ascendente, e diminuiscono pure rapidamente, quando venga a cessare l'uso dell'acqua.

Nelle epidemie per contagio diretto i centri d'infezione sono sparsi qua e là irregolarmente e la morbilità non è così rapidamente ascendente.

Fra gli alimenti, tutti quelli che di solito si mangiano crudi, ma specialmente le verdure, le frutta, le ostriche, ecc., possono diffondere anche a distanza i germi del colera. Anche le mosche trasportano il germe e infettano gli alimenti meccanicamente o con le loro feci.

V. — Predisposizioni ed immunità.

L'uomo ha una disposizione di specie verso il colera quale non ha alcun altro animale.

La *disposizione individuale* dipende da molti fattori, alcuni dei quali sono ancora ignoti. Fra quelli conosciuti poniamo: le cattive condizioni generali igieniche e di nutrizione dell'individuo, il raffreddamento del corpo, gli errori dietetici, che predispongono gli organi della digestione, specialmente lo stomaco, il cui succo in condizioni normali ha, come si disse, un'azione bactericida sul vibrione del colera.

L'esistenza di portatori sani di vibrioni si attribuisce all'insensibilità del portatore verso i germi e ad una immunità locale del tubo digerente.

Il Lazarus per il primo osservò, che il siero di sangue dei convalescenti di colera preserva le cavie da questa infezione, provocata sperimentalmente coll'inoculazione dei vibrioni vivi nel peritoneo, e il Pfeiffer attribuì questa azione preservativa al potere *bactericida* del siero stesso, il quale impedisce lo sviluppo dei bacilli colerigeni e di conseguenza la formazione di una notevole quantità di veleno. Anzi egli crede, che anche gli animali, *vaccinati* sotto cute o nel peritoneo,

con le culture vive, o attenuate, o morte, diano un siero con azione bactericida; e spiega il fatto dell'immunità dell'uomo, dopo superata la malattia, col supporre che egli abbia in sè, nel suo siero, anticorpi, bactericidi, prodottisi in seguito al riassorbimento da parte dell'intestino dei corpi bacterici.

Negli animali immunizzati con qualunque metodo si formano anticorpi (agglutinine, bacteriolisine, bacteriotropine).

L'azione bactericida del siero è specifica, cioè si esplica solo sul vibrione colerigeno, e si può utilizzarla, secondo il metodo del Pfeiffer, per differenziare il bacillo del colera da altri microbi (bacteriolisi specifica).

L'immunità attiva degli animali e dell'uomo si può ottenere con diversi mezzi, sia col metodo di Lustig (nucleoproteide del vibrione) sia con colture integrali uccise (Hoffkine), sia con i soliti vaccini bacterici di cui ora tratteremo.

La questione della *sieroterapia* colerica, nonostante i vari sieri che sono stati finora preparati, non si può dire sia stata risoluta: manca un siero efficace con valore antitossico.

VI. — Profilassi.

La lotta contro il colera si fa oggi su basi rigorosamente scientifiche e con esito sicuro, qualora l'organizzazione sanitaria sia tale da permettere l'esecuzione completa delle regole stabilite. La profilassi si basa tutta sulla diagnosi bacteriologica degli ammalati, a fine di accertare i primi casi, e sulla ricerca dei portatori, i quali debbono essere mantenuti in isolamento, fino a che non eliminino più vibrioni colerigeni.

In questo modo si è riusciti a vincere completamente, come si è detto a pag. 503, l'epidemia colerica sviluppatasi nel nostro esercito. Quando in un reparto di truppa si manifestava un caso di colera, tutto il reparto era tenuto in contumacia, fino a che non era stato fatto l'esame bacteriologico delle feci di tutti i soldati. In questo esame si trovava sempre qualche portatore che veniva isolato, ed il reparto, così *bonificato*, veniva rimesso in libertà.

Il procedimento seguito nella ricerca diagnostica delle feci, secondo minute disposizioni della Sanità, si fonda sui seguenti punti:

1.° Semina delle feci in un primo terreno di arricchimento, costituito da soluzione di peptone e cloruro di sodio, e sviluppo per 6-8 ore a 37.°.

2.° Secondo arricchimento dei germi, sviluppatisi nella pellicola superficiale del liquido anzidetto, su piastra di agar-sangue: sviluppo per 6 ore a 37.°.

3.° Esame microscopico delle colonie sviluppate su queste piastre e scelta delle colonie a tipo vibrionico.

4.° Agglutinazione microscopica o macroscopica di queste colonie.

Questa diagnosi bacteriologica è, come si è detto, il procedimento profilattico più importante. Ad essa debbono seguire tutte le regole igieniche, in uso per ogni epidemia, e specialmente le disinfezioni che si fanno con facilità, tenendo conto della poca resistenza del vibrione. Importantissimo è l'esame bacteriologico delle acque, che si fa con gli stessi metodi di arricchimento ora enunciati, e la sterilizzazione delle acque sospette. Di grande necessità sono pure la sorveglianza dei cibi, affinchè non vengano contaminati, e non siano usati crudi, la sorveglianza delle latrine e delle lavanderie, la lotta contro le mosche.

Infine dobbiamo parlare brevemente delle *vaccinazioni*, come adesso sono state fatte con tanto successo nella ultima epidemia. Si usa oggi un semplice vaccino bacterico. Esso è preparato da culture in agar, uccise con soluzione fenica al 0,5 per cento. Contiene circa due miliardi di germi per cm.^{3}. La vaccinazione completa consta di due iniezioni: se ne iniettano 1 cc. la prima volta e 2 cc. la seconda volta, alla distanza di 5 o 6 giorni.

Le iniezioni si fanno nel tessuto cellulare sottocutaneo, in genere nella regione sottoclavicolare. La reazione locale e generale è poco intensa. Nel sangue dei vaccinati si trovano agglutinine e bacteriolisine in discreta quantità.

VII. — Vibrioni simili al vibrione del colera.

Ricordiamo ora alcuni fra i più noti *spirilli* che assomigliano, per qualche loro carattere culturale, al vibrione colerigeno: però questi germi si possono sempre distinguere dal vibrione colerigeno con la prova del Pfeiffer e con la reazione dell'agglutinazione.

1.° *Vibrione di Massauah*.— Il Pasquale isolò a Massauah, da un caso sospetto di colera, un *vibrione* che alcuni ritengono diverso dal bacillo virgola e altri una semplice varietà di esso. Non è influenzato dai sieri anticolerici. È patogeno per i piccioni.

2.° Il *vibrione di Finkler e Prior* è un bacillo curvo, trovato nel contenuto intestinale in qualche caso di *colera nostrale* ed *asiatico* (Lustig): in questo ultimo caso però insieme con quello del Koch. I

vibrioni di Finkler sono più grossi di quelli del Koch e molto mobili. Coltivati in vari terreni nutritivi e specialmente nella gelatina glicerinata (2 %) o in quella zuccherata (5 %), presentano forme rotonde od ovali e filamenti a spira (Buchner).

Le culture nella *gelatina* mostrano regolarmente, che la capacità di fluidificare la gelatina è più forte in questo vibrione che non in quello colerigeno. Inoltre le colonie sulle piastre di gelatina, nel primo giorno di sviluppo, si presentano di colore bruno, con i margini più regolari; quelle per infissione in gelatina dànno parimenti la rapida fluidificazione del terreno, e, dopo due giorni, si vede, lungo il canale d'infissione, una massa dl vegetazione liquida e sacciforme (fig. 94).

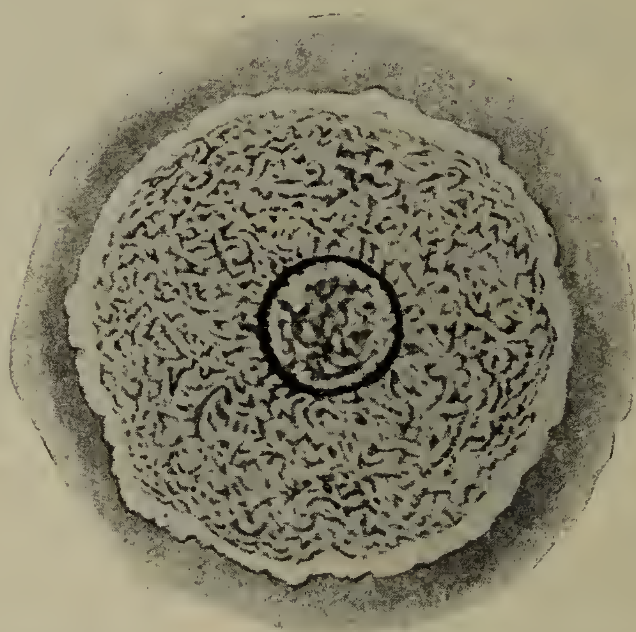


Fig. 94. — *Vibrione di Massauah*. Cultura a piastre in gelatina. Colonia di 3-4 giorni. Ingr. 200 d.

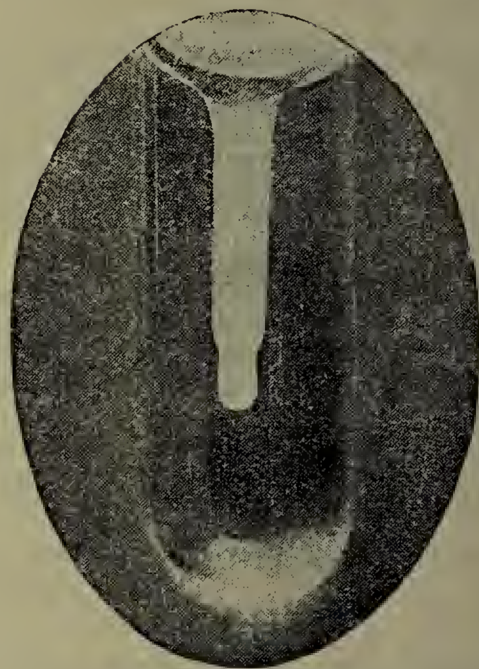


Fig. 95. — Cultura del *bacillo virgola* di Finkler e Prior: terzo giorno di sviluppo nella gelatina nutritiva al 10 %.

Il *siero di sangue* coagulato viene disciolto da questo vibrione durante il suo sviluppo. Il bacillo colerigeno non si sviluppa sulle *patate*, alla temperatura dell'ambiente, mentre quello di Finkler e Prior vi cresce rigoglioso, formando uno strato mucoso giallo-grigio. Le culture del vibrione di Finkler mandano un intenso fetore. Non è neppure sicuro, che il microrganismo in discorso sia in nesso causale col colera nostrale: esso venne trovato anche nelle deiezioni normali.

3.° Lo *spirillo del formaggio* (Deneke) venne isolato da questo alimento; non è patogenetico; si sviluppa sui soliti terreni nutritivi, eccetto che sulle patate. Non dà, come quello del colera, la reazione dell'indolo; nella gelatina cresce rigoglioso e la fluidifica con maggiore rapidità del vibrione colerigeno.

4.° *Vibrio phosphorescens*. — Trovato nell'acqua di fiume in Ger-

mania. Cresce a 22°, è fosforescente. È patogeno per gli animali. Non è influenzato dai sieri anticolerici.

5.° *Vibrione settico di Kolle.* — Isolato da un caso di colera nostrano. Non è influenzato da sieri anticolerici.

6.° Il *vibrione di Metschnikoff* (Gamaleia) venne scoperto in una epizoozia di polli; si riconosce per la sua forma a bastoncino, talora irregolare e ricurvo (fig. 96).

Ha alcuni caratteri biologici comuni col vibrione colerigeno, ma se ne distingue specialmente per i caratteri patogenetici. Iniettato sotto cute o nei muscoli, uccide i piccioni in poche ore per setticemia, con una alterazione edematosa emorragica nel punto d'inoculazione; l'intestino presenta parimenti alterazioni desquamative dell'epitelio. Agisce anche quando venga introdotto nell'intestino, previa preparazione dello stomaco dell'animale. I vibrioni in tal caso si trovano, oltre che nell'intestino infiammato e contenente una massa liquida, anche nel sangue e negli organi.



Fig. 96. — *Vibrione del Metschnikoff* Ingr. 850 d.

7.° *Altri spirilli colerasimili.* — Nel 1894 il Pestana ed il Bettencourt isolarono dalle scariche alvine di molti ammalati, che soffrivano di disturbi intestinali, un *vibrione* simile per i suoi caratteri morfologici e culturali, al colerigeno, ma che però non si mostrò capace di produrre negli animali alcun fatto morboso.

Altri vibrioni, ancora vennero isolati dalle acque: il *vibrione di Dunbar e Rupel*, il *vibrione dell'Ivanoff*, il *vibrione del Fischer*, il *vibrione di Nasik* che produce emolisine. Altri vibrioni ancora vennero trovati nelle acque putride — come risulta dalle ricerche del Sanarelli, del Kutscher e di altri — ma non sono certamente identici al vibrione colerigeno: anzi molti di essi sono al tutto innocui per l'uomo e per gli animali.

Appunti bibliografici.

Dunbar, pubblicò negli *Ergebnisse der allg. Pathologie*, Wiesbaden, alcune *Riviste analitiche sul colera asiatico*, nelle quali son rammentate molte pubblicazioni, che interessano l'eziologia del colera, la biologia del vibrione, la diagnosi bacteriologica del colera, la costante presenza del vibrione nel colera, la presenza

del bacillo virgola nei cadaveri e nei prodotti di secrezione nei colerosi e la questione della specificità patogenetica del vibrione.

Nel WASSERMANN e KOLLE, *Handbuch der pathog. Mikroorganismen*, 2.ª, ediz., HETSCH pubblica la bibliografia completa sull'*immunità per il colera*. La bibliografia italiana è ricordata anche nel LUSTIG, *Malattie infettive, ecc.*, Milano 1911, vol. II a pag. 308.

CAPITOLO XI.

Le streptotrichee patogene.

Delle *streptotrichee patogene* (v. pag. 174) le specie più importanti e più note sono la *streptotrix actinomyces* o *actinomyces bovi*, che produce l'*actinomicosi*, e la *streptotrix Madurae*, che è uno degli agenti di quella malattia volgarmente detta *piede di Madura*. Altre specie di streptotrichee sono pure state descritte, ma veramente non si sa quale sia la loro individualità e la loro situazione nella sistematica. Così pure si conoscono imperfettamente poche specie di cladotrichee e di leptotrichee patogene.

I. — L'ACTINOMICOSI.

L'*actinomicosi* è una malattia propria dei bovini, non rara anche nell'uomo, conosciuta da molto tempo dai veterinari, sotto il nome di *spina ventosa* o di *sarcoma della mascella*. La natura parassitaria di questa malattia fu riconosciuta dal Rivolta e dal Perroncito, e l'agente specifico fu poi descritto da Bollinger e Herz, che lo chiamarono *actinomyces bovis*. L'Israel trovò una specie anerobica affine, che chiamò *streptotrix Israeli* e il Gasparini distinse altre varietà somiglianti fra loro e denominate *actinomyces bovis sulphureus, actinomyces lutoroseus, actinomyces albus*. Questa ultima varietà viene identificata dal Rossi-Doria con la *streptotrix alba*, saprofita comune dell'acqua e dell'aria.

Lo studio morfologico del microrganismo si fa, oltre che col materiale ricavato dalle colture, col pus dei focolai d'infezione naturale, il quale contiene caratteristici *granuli, di colorito giallo-zolfo*. Essi hanno un diametro di 0,15-0,17 millimetri e sono di forma ovale o rotonda e di varia consistenza. Sottoposti all'osservazione microscopica, schiacciandoli delicatamente fra due vetrini senza aggiunta di alcun liquido o con poche goccie di una debolissima soluzione di potassa, appare chiaramente la loro natura di vere colonie di parassiti. Si tratta cioè di un intreccio di sottili filamenti omogenei, disposti a

raggi. Nel successivo loro sviluppo queste colonie si modificano, divengono più solide, somigliano ad aggregati cristallini, splendenti e

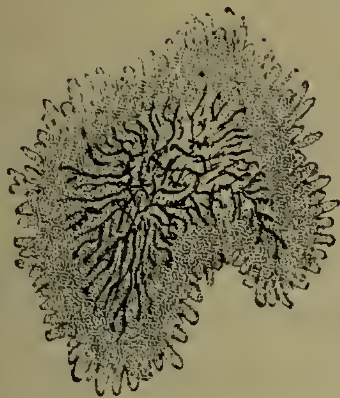


Fig. 97. — Sezione di un aggregato di *actinomice*. Nel centro i filamenti, che terminano con rigonfiamenti a guisa di bottoncini e filamenti asporigeni Boström).

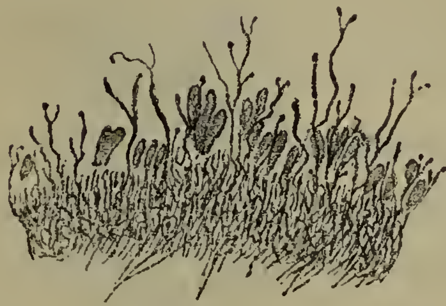


Fig. 98. — Una parte di un aggregato di *actinomice* perfettamente sviluppato. Filamenti sottili, contorti, terminanti con un rigonfiamento a guisa di bottoncino, i quali spuntano fra le clave (Boström).

infine si infiltrano di sali calcarei: allora i filamenti presentano rigonfiamenti terminali e splendenti del diametro di 2-8 u.

Nella parte centrale degli aggregati si trovano frammenti simili a cocchi, a bacilli, a spirilli, i quali, secondo il Boström, si debbono interpretare quali forme di sviluppo del parassita.

La *coltivazione dell'actinomyces* sui terreni artificiali riesce facil-

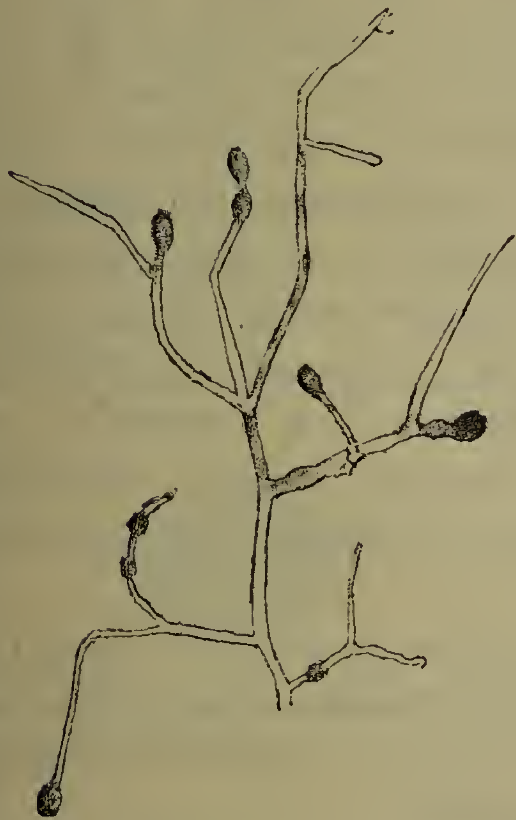


Fig. 99. — Filamenti di *actinomice* ramificantisi, con numerosi rigonfiamenti più colorati (Boström).



Fig. 100. Filamenti di *actinomice* con sporee clava (Boström).

mente, e come anerobio, persino alla temperatura di 20°: tuttavia non è facile l'averlo così in cultura pura. A 37° cresce sull'agar a nodi irregolarmente sferici, isolati l'uno dall'altro, di un colore bianco-giallo con una superficie prominente, ma depressi al centro.

Nel brodo si sviluppa a 37°, producendo dei fiocchi bianchi, che se-

dimentano. La vegetazione culturale, cha cresce sull'agar o sul siero di sangue, si presenta all'osservazione microscopica costituita da filamenti grossi 0,3 fino 0,5 μ, che si ramificano e terminano con i rigonfiamenti clavati caratteristici (fig. 100).

Anche la cultura su patate è caratteristica (fig. 103). Una cultura d'actinomice su agar si mostra talvolta ancor attiva dopo un anno e mezzo.

L'*actinomyces* provoca nei *bovini*, di solito nella mascella inferiore, una *neoformazione* che s'inizia nella parte spugnosa dell'osso, cresce, e finalmente si apre una via all'esterno. In questo tumore si trovano, in una sostanza di aspetto purulento, i granuli giallastri, sovra descritti. Oltre che nella mascella inferiore si possono avere, tanto nei bovini, quanto in altri animali, localizzazioni in differenti organi e tessuti.



Fig. 101. — Colonia giovine, libera di *actinomice*, con filamenti disposti a raggi (Boström).

Nell'*uomo* l'aspetto del tessuto neoformato per azione del microrganismo è di solito diverso al punto d'ingresso del parassita e nei punti di diffusione. Si manifestano infiammazioni croniche suppurative, e si produce un tessuto con granulazioni lardacee.

Secondo il Boström, quanto più è rigoglioso lo sviluppo dell'atinomice nei tessuti (il che si riconosce dalla presenza delle forme giovani (fig. 101) nei loro vari periodi di sviluppo), tanto più in generale è estesa la decomposizione dei tessuti; quanto più è limitato lo sviluppo (ciò che si ricava dalla presenza di forme vecchie, terminanti a rigonfiamento (fig. 99 e 100), tanto più si sviluppa la neoformazione infiammatoria.

Gli agglomerati molto vecchi si trovano incapsulati nel tessuto connettivo di neoformazione, il quale assume il carattere di un tumore; e realmente sembra, che l'actinomice sia capace di produrre lesioni a carattere neoplastico (Colzi, Birch-Hirschfeld).

Da recenti ricerche (Frey) si può concludere, che esistono *tre forme cliniche* di *actinomicosi:* la forma acuta, la subacuta e la cronica.

La prima decorre come qualsiasi altra malattia infettiva acuta (febbre, dolori, tumefazione delle ghiandole) con formazione di emboli (forma piemica). La forma subacuta ha un decorso afebbrile, con produzione di pus nel tessuto colpito, mentre il tessuto connettivo reagisce ancora con energia. Il decorso cronico infine ricorda il quadro del carcinoma o di altre neoplasie maligne.

Va inoltre ricordato, che le infezioni miste coi bacteri piogeni sono molto frequenti.

Poco si conosce di positivo sui fenomeni immunitari. Non si potè dimostrare l'esistenza di anticorpi specifici nel siero dell'organismo infetto. Da questi microrganismi non si isolarono prodotti tossici solubili.

L'infezione naturale avviene mediante i foraggi che contengono molto probabilmente le spore dell'*actinomyces*, le quali resistono a lungo allo stato secco.

Può essere anche che l'infezione si comunichi mediante l'acqua inquinata con questo parassita; perciò forse l'actinomicosi dei bovini s'inizia nella cavità boccale e negli organi della digestione. Tanto nell'uomo che negli animali, i denti cariati possono essere senz'altro una delle vie di penetrazione dell'actinomice.

Questo si diffonde poi nell'organismo con la linfa e viene trasportato dalle cellule ameboidi entro le quali i filamenti sono spesso visibili (fig. 102). Così l'actinomice può localizzarsi in qualsiasi tessuto del corpo.



Fig. 102. — *Leucocito* con filamenti di *actinomice* (Boström).



Fig. 103. — *Actinomyces bovis*. Cultura su patata di 30 giorni. Da Kolle-Wassermann, 2.ª ediz.

Gli *esperimenti d'inoculazione* col materiale infetto, in diverse regioni del corpo animale e dell'uomo, non hanno dato sempre un quadro veramente caratteristico dell'infezione (Johne, Ponfick, Israel e Wolff, Boström ed altri); anzi il Boström mette in dubbio la possibilità di una *trasmissione diretta* da animale ad animale o da uomo ad animale.

Berestneff descrisse alcuni casi di *pseudo-actinomicosi*, che sareb-

bero provocati da differenti bacteri, i quali si colorano o no col metodo di Gram, e che si sviluppano nel corpo animale a guisa di filamenti.

II. — Il piede di Madura.

Il *piede di Madura* o *micetoma pedis* è un'affezione più comune in India, ma propria del resto di moltissime regioni tropicali. Ne sono stati descritti rari casi in Europa (Francia, Grecia, Italia). Mentre prima si descriveva un agente eziologico unico, con diverse varietà (*streptothrix Madurae* di Vincent), oggi non si ammette più una unità eziologica del piede di Madura, che viene ad esser definito in modo generico, come un processo di invasione dei tessuti del piede (talora della mano o anche, di rado, di altre parti del corpo) per parte di funghi inferiori di generi diversi, conducente a tumefazione, deformazione e mutilazione della parte (Castellani e Chalmers). I funghi considerati come agenti eziologici sono alcuni ascomiceti (*aspergillus, madurella*, ecc.), e degli ifomiceti (*nocardia, sporothrychum, monosporum*). Più comune è il piede di Madura dovuto a specie del genere *nocardia*, sopratutto alla *nocardia madurae*, denominata anche da Vincent *streptothrix Madurae*. Il fungo patogeno penetra per lo più attraverso a lesioni di continuo della cute del piede, si moltiplica nei tessuti profondi, producendo fatti flogistici cronici e necrotici, per cui si formano seni fistolosi, ulcerazioni e il piede si deforma e si distrugge più o meno. I miceli del fungo formano i così detti *granuli* o *sclerozi*, che si trovano nel pus e che sono caratteristici: hanno colore giallo, rosso o nero, a seconda del fungo che li produce, e conseguentemente si parla di varietà gialle, rosse o nere della malattia. La *streptothrix* o *nocardia Madurae* dà una forma a granuli giallastri (*micetoma bianco* di Carter). Le forme nere sono dovute per lo più a specie di *aspergillus* o di *madurella*, i cui sclerozi sono appunto neri. Una forma a granuli rossi è quella descritta in Africa da Pelletier e Thiroux, dovuta alla *nocardia pelletieri*.

III. — Altre streptotrichee patogene. Cladotrichee e leptotrichee patogene.

Non mancano nella bibliografia altri casi di *streptotricosi* dell'uomo e degli animali: è stata descritta la streptotricosi delle vie lacrimali, della vescica (Drum), dei polmoni, della pelle, dell'esofago, dell'intestino; quest'ultima localizzazione, in un caso di Langer, potè essere messa in rapporto colla ingestione di un spiga di frumento.

Si hanno anche casi di streptotricosi generalizzate, a tipo per lo più pioemico, con formazione di ascessi multipli: ricordiamo i casi di Eppinger, di Sabrazès-Rivière e di Vallè (*streptothrix polichromogenes*).

Molte altre streptotrichee vennero isolate in malattie di animali: qualche specie provoca tumori simili all'actinomicosi (*coccobacillus pseudoactinomycosis pleomorphus* Berestneff) altre forme dànno origine a flogosi fibrinose.

Le *pseudotubercolosi* da streptotrichee non sono poi tanto rare, e rientrano in queste affezioni i reperti di Scheele e v. Petruschky, di Silbermann, di Flexner e d'altri.

Importanti, perchè simulano il quadro di una tubercolosi, sono le localizzazioni polmonari (Sanfelice, v. Petruschky, Langer).

Scheele e v. Petruschky ottennero una *streptotrix gedaniensis* fluidificante la gelatina e patogena per gli animali. Dal Nocard venne studiata, in una rara malattia dei bovini, detta *farcino del bue*, la *streptothrix farcinica*; il Cohn in un caso di actinomicosi dei canalicoli lacrimali asservò la *streptothrix foersteri*, lo Schmorl la *streptothrix cuniculi*; e infine varie altre *streptotrichee* vennero descritte dal Rossi-Doria e dal Gasperini, le quali hanno di comune, con quelle sopra ricordate, la proprietà di produrre, se inoculate negli animali, certe forme svariate di *necrosi dei tessuti*.

Poche forme morbose si conoscono prodotte da *leptotrichee*: una micosi vaginale (v. Herff), una micosi della faringe da *leptothrix buccalis*.

L'Eppinger descrisse un microparassita aerobio, la *cladothrix asteroides*, da lui trovato in un ascesso cronico del cervello, il quale produsse poi una meningite cerebro-spinale. Nelle ghiandole sopraclavicolari, bronchiali, e nei polmoni di questo individuo eranvi anche certi noduli fibrosi, privi dei filamenti del parassita.

La *cladothrix asteroides* provoca negli animali infiltrazione cellulare, necrosi cellulare e neoformazione di connettivo, e dopo poche settimane si ha il quadro di una *pseudo-tubercolosi miliare*. Questo microrganismo si può coltivare nei comuni terreni nutritivi; non fluidifica la gelatina e presenta in generale caratteri biologici e morfologici diversi da quelli della *streptothrix actinomyces*.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

Sull'*infezione da streptothrix e da pseudo-actinomiceti* veggansi

Eppinger, *Ergebnisse d. allg. Path.*, 1897.
Rivière, *Arch. cliniques de Bordeaux*, a. II.
Scheele e Petruschky, *Verhandl. d. Congr. f. innere Mediz.*, 1897.
Buchholtz, *Zeitschr. f. Hygiene*, vol 24.

BIAGI, *Lo Sperimentale*, fasc. IV, 1904.

FRANCHETTI nel *Trattato* di LUSTIG, *Malattie infettive dell'uomo*, ecc., vol. I, 1913.

PETRUSCHKY, nel KOLLE e WASSERMANN, vol V, 1913 (contiene la bibliografia).

Per l'*actinomicosi in generale* vedi la monografia del v. KORÀNYI, nella *Specielle Path. u. Therap.*, di NOTHNAGEL, 1897.

La bibliografia meno recente si trova raccolta e riassunta dall'EPPINGER, *Ergebnisse d. allg. Path.*, 1897.

SCHLEGEL, *Aktinomykose*, pag. 301, vol. V, del *Handbuch, ecc.*, di KOLLE e WASSERMANN, 1913 (contiene la bibliografia).

Piede di Madura:

CASTELLANI e CHAMLERS, *Manual of Tropical Medicine*, terza edizione, London 1919.

BABES, *Madurafuss*, nel KOLLE e WASSERMANN, vol. II, 1913.

CASTELLANI, nel LUSTIG, *Malattie infettive, ecc.*, Milano, vol. II, 1915.

CAPITOLO XII.

I funghi patogeni.

I. — MUCOREE PATOGENE.

Le *mucoree* appartengono all'ordine dei *ficomiceti* e di esse le specie patogene sono le seguenti: *mucor, lichteimia, rhizomucor* e *rhizopus;* esse vivono allo stato saprofitico sopra diverso materiale organico, e possono provocare nell'uomo e negli animali domestici forme infettive, che passano sotto il nome di *mucormicosi.*

Da Radaeli togliamo questa tabella:

Genere	Specie	Malattie
Mucor	M. mucedo M. pusillus	Micosi polmonare (?) Otomicosi
Lichteimia	L. corymbifera (mucor corymbifer) L. ramosa (m. ramosus) (M. Truchisi) (M. Regneri)	Micosi generalizzata » polmonare Otomicosi Micosi naso-faringea Otomicosi (?)
Rhizomucor	R. parasiticus R. septatus	Micosi polmonare Otomicosi (?)
Rhizopus	R. Niger (R. equinus, R. Cohni)	Lingua nera (?)

Le mucoree hanno tallo unicellulare; alcune specie si riproducono per *zigospore*, ed accanto a questa riproduzione sessuale ve ne ha una agamica per *endospore*, raccolte in uno sporangio, provvisto di columella. Il ramo sporangioforo è semplice o ramificato. Non si ha riproduzione per conidi (Radaeli).

Il *mucor mucedo* (Linné, Brefeld), ha micelio unicellulare con molti rami; lo sporangio è sferico (diametro 100-200 μ), giallastro, sparso di sottili punte. La columella è alta da 70 a 140 μ, larga da 50 a 80 μ; le spore sono allungate (12-18 μ × 6-7 μ) (Kehmer). Le *zigospore* hanno volume variabile da 9 a 250 μ e persino 1 mm. di diametro, sono nere, con membrana spessa (Radaeli).

Il *mucor pusillus* (Lindt), ha rami sporangiofori alti, sporangi quasi neri, con spore sferiche incolore; columella ovale.

Il *mucor corymbifer* (Cohn). Ha un micelio bianco niveo, sporangiofori ramificati, con uno o più sporangi circolari periformi del diametro da 10-70 μ; columella colorata; spore ovoidi.

Il *rhizomocur parasiticus* è stato descritto da Lucet e Costantin e il *rizopus neger* da Ciaglinski e Hewelke.

Tutte queste specie patogene crescono molto bene fra 30°-40°, sopra terreni nutritivi vegetali solidi e liquidi, e particolarmente sul terreno glucosato al peptone di Sabouraud.

Le mucormicosi nell'uomo sono rare, quelle spontanee negli animali non frequenti. Sperimentalmente si provocano affezioni nella cavia e nel coniglio, negli uccelli, con inoculazioni endovenose, o per via intraperitoneale. Affezioni locali si hanno per inoculazione sottocutanea.

Negli animali le lesioni si notano nel rene, nell'intestino, nel fegato, nella milza, nel polmone e in altri organi e tessuti.

II. — Aspergilli patogeni.

All'ordine degli *ascomiceti* appartengono i due generi *aspergillus* e *sterigmatocystis* della famiglia delle *perisporiacee*.

Alcune specie di *aspergillus* fruttificano per ascospore in aschi, contenuti da periteci completamente chiusi. Brumpt descrive il genere, *aspergillus* così: micelio sterile, ramificato, producente prima dei conidiofori, più tardi degli sclerozi o dei periteci, nei quali si formano degli aschi. Questi sono arrotondati o piriformi e racchiudono 7 o 8 ascospore lenticolari. Conidiofori (teste aspergillari) semplici, terminanti alla loro estremità in una vescichetta rigonfia, la quale porta, direttamente o per intermedio di piccoli rami semplici, detti sterigmi, delle catenelle di conidi.

Nelle varie specie si ha colore diverso nella vegetazione, nel volume e nella disposizione dei conidi. Anche le loro attività funzionali sono diverse.

Radaeli dà la seguente tabella delle specie patogene:

Genere	Specie	Malattie
Aspergillus	A. fumigatus	aspergillosi polmonare, otomicosi
	A. Bouffardi	micetoma a grani neri
	A. bronchialis	? trovato nei bronchi di un diabetico
	A. glaucus	? trovato nella cavità nasofaringea e nell'orecchio
	A. repens	otomicosi
	A. malignus	»
	A. flavus	»
	A. pictor	aspergillosi cutanea (?)
Sterigmatocystis	St. nidulans	Micetoma a grani bianchi
	St. nigra	Otomicosi

L'*aspergillus fumigatus* è l'agente patogeno dell'aspergillosi polmonare, detta anche *pseudotubercolosi aspergillina.* Questo ascomiceto





Fig. 104. — Sporangio dell'*aspergillus fumigatus.*



Fig. 105. — Sporangio calciforme dell'*aspergillus niger.*

è molto diffuso in natura; esso ha una grande resistenza verso gli agenti esterni, e si moltiplica su tutti i terreni, formando una vegetazione di colore verdastro (terreni acidi) o bruno-nerastro (terreni neutri o alcalini).

L'aspergillo presenta filamenti miceliali di 2-3 μ di diametro, conidiofori corti (5 μ), i quali continuano in rigonfiamenti a clava, di 8-10 μ (fino a 20 μ) di larghezza, irti di *sterigmi* elittici semplici, lunghi

da 6 a 14 μ. Questi sterigmi molto fitti non ricoprono che la metà superiore del rigonfiamento, ciascuno di essi porta una catenella di conidi arrotondati, lisci, raramente ovali, il più spesso incolori, del diametro di 2.5 a 3 μ. Le fruttificazioni sono chiare all'inizio, diventano in seguito giallastre, bleu, verdi, e grigio-scure alla maturità (Brumpt).

L'aspergillo fumigato è patogeno per molti animali ed agisce, sia meccanicamente, sia coi suoi prodotti tossici. L'infezione naturale avviene negli animali (cavie, pecora, cavallo, bue, cervo) per le vie respiratorie, e anche in rari casi nell'uomo (allevatori di piccioni). La malattia ha sintomi analoghi a quelli della tubercolosi polmonare; le alterazioni anatomiche sono caratterizzate da granulomi, e da necrosi del tessuto polmonare.

III. — PENICILLI PATOGENI.

Il genere *penicillium* appartiene anch'esso all'ordine degli *ascomiceti*, famiglia delle *perisporiacee*.

Il *penicillium crustaceum*, il *minimum*, il *pictor*, il *brevicaule*, sono stati descritti in affezioni dell'orecchio, della cute e delle unghie.



Fig. 106. — Micelio e sporangio pennelliforme del *Penicilium glaucum*. 300 d.

Il genere *penicillium* si distingue per la fruttificazione conidiale a pennello; il ramo conidioforo non si rigonfia alle estremità, ma si divide a verticillo; dai rami secondari sorgono gli sterigmi, portanti le catene di spore.

I penicilli, come gli aspergilli, avrebbero, secondo Ceni, un'importanza nella eziologia della pellagra.

IV. — ENDOMICETI PATOGENI.

Gli *endomiceti* o *oidii* (cellule a forma d'uovo) si riuniscono ai *saccaromiceti*. Sono dotati di qualche proprietà fermentativa, conducono vita saprofitica sul materiale organico morto e sono parassiti dell'uomo e degli animali. Producono malattie, dette *oidiomicosi*, a tipo suppurativo, granulomatoso o tossico (Cao).

L'*endomyces albicans* (detto anche *oidium* o *monilia*) è un fungo a grandi spore, che si trova nei focolai morbosi; esso è costituito da

cellule sul tipo di quelle dei blastomiceti, ovali, lunghe 5-6 μ, larghe 1 μ (Plaut); nonchè elementi a ife a doppio contorno che formano miceli filamentosi. Le ife contengono granulazioni e vacuoli. Questo ifomiceto forma conidi, clamidospore e ascospore. Si sviluppa sui comuni terreni di nutrizione. È la causa di una malattia locale a placche della mucosa boccale, detta *mughetto*, che si può estendere anche sopra altre mucose del tubo digerente.

Negli animali sono rari i casi d'infezione spontanea per endomiceti; si riscontrano negli uccelli, nei vitelli, nei montoni, nei cani, ne i gatti.

Castellani trovò in affezioni bronchiali la *monilia tropicalis* e descrisse molte specie patogene. Blanchard trovò in affezioni pustolose dei bambini l'*endomyces subtilis;* Zenoni descrisse l'*oidium roseum non liquefaciens;* un'altra specie, l'*endomyces cutaneus,* venne descritta da De Beurmann, Gougerot, Vaucher.

V. — Blastomiceti patogeni.

I *blastomiceti* sono pure *ascomiceti.* Si riproducono per gemmazione e dànno luogo a fermentazioni. Hanno speciale importanza i generi *saccaromyces, mykoderma, torula:* i primi producono la fermentazione alcoolica della birra, del vino, ecc.

Hanno forma ovale, elittica o rotonda; assai varia è la loro grandezza, pochi μ, sino a 10-40 μ. Osservati a fresco, si mostrano assai rifrangenti, con un doppio contorno; il protoplasma è, per lo più, omogeneo, a volte presenta vacuoli e granuli di grasso o lipoidi. Sono provvisti di membrana cellulare assai evidente. Secondo alcuni autori (Busse, Jensen, Leblanc) sono forniti anche di nucleo, colorabile con metodi speciali.

Si colorano facilmente con i comuni colori in uso nella bacteriologia.

La *costituzione chimica* dei blastomiceti è eguale a quella dei bacteri (nucleoproteidi, glicoproteidi, cellulosa, idrati di carbonio, grassi, lipoidi).

Si riproducono per *gemmazione* e anche per *spore endogene:* in queste formazioni ha speciale importanza il così detto nucleo, che si scinde in vari corpiccioli.

Le spore sono assai resistenti, si formano quando le cellule blastomicetiche non si trovano in condizioni favorevoli di vita.

I blastomiceti si sviluppono bene sui comuni terreni culturali, a reazione acida e contenenti idrati di carbonio.

I blastomiceti producono *enzimi,* che agiscono direttamente sulle so-

stanze fermentiscibili, i principali sono l'*invertasi*, che scinde il saccarosio, la *maltasi*, che scinde il maltosio, la *lattasi*, la *zimasi*.

Le forme patogene non producono tossine solubili, sono assai tossici i costituenti cellulari (*nucleoproteidi*).

Col nome generico di *saccaromicosi* o *blastomicetosi* si intendono le infezioni prodotte dai blastomiceti: si possono formare ascessi, processi neoformativi, e si sviluppano anche fenomeni di profonda cachessia, di marasma, di setticemia.

Oltre alle *forme setticemiche*, che si possono ottenere sperimentalmente, iniettando in animali culture virulente di blastomiceti, si producono anche i così detti *pseudo-tumori*, masse voluminose, rotondeggianti, biancastre, che risultano formate da ammassi di blastomiceti, di tessuto connettivo, di cellule di granulazione, di endoteli. Si tratta però di *granulomi*, come dimostra l'esame istologico.

Da alcuni autori, in Italia specialmente il Sanfelice, si pose un rapporto fra blastomiceti e tumori maligni basato sul fatto che si isolarono, anche in culture pure, da tessuti neoplastici, forme simili a blastomiceti e su prove sperimentali fatte sugli animali.

Ricerche recentissime di Galeotti e Pentimalli non riconoscono un nesso eziologico specifico tra blastomiceti e tumori maligni, pur non negando alle tossine blastomicetiche il valore di *causa occasionale* per la formazione di tumori. Le tossine blastomicetiche sarebbero solo capaci di stimolare cellule a proliferazione attiva ed atipica, dando luogo a neoformazioni eterotope e metaplastiche (Rondoni ed altri).

VI. — Ifomiceti patogeni.

1. *Infezioni da Achorion* (*Favo*). — L'*achorion* è un ifomicete che si sviluppa nello spessore dell'epidermide, producendo caratteristici *scutuli*, propri dell'infezione favosa, che colpisce l'uomo e alcuni animali domestici (topo, cane, coniglio, gatto, gallo).

L'*achorion Schönleini* dell'uomo, è una specie diversa da quella che colpisce gli animali; esso è polimorfo, e le spore si presentano sotto forma e volume diverso. Cresce a 30° molto bene in terreni ricchi di azoto (terreni di Sabouraud).

Gli organi di fruttificazione dell'*achorion* sono rappresentati da conidi e da clamidospore.

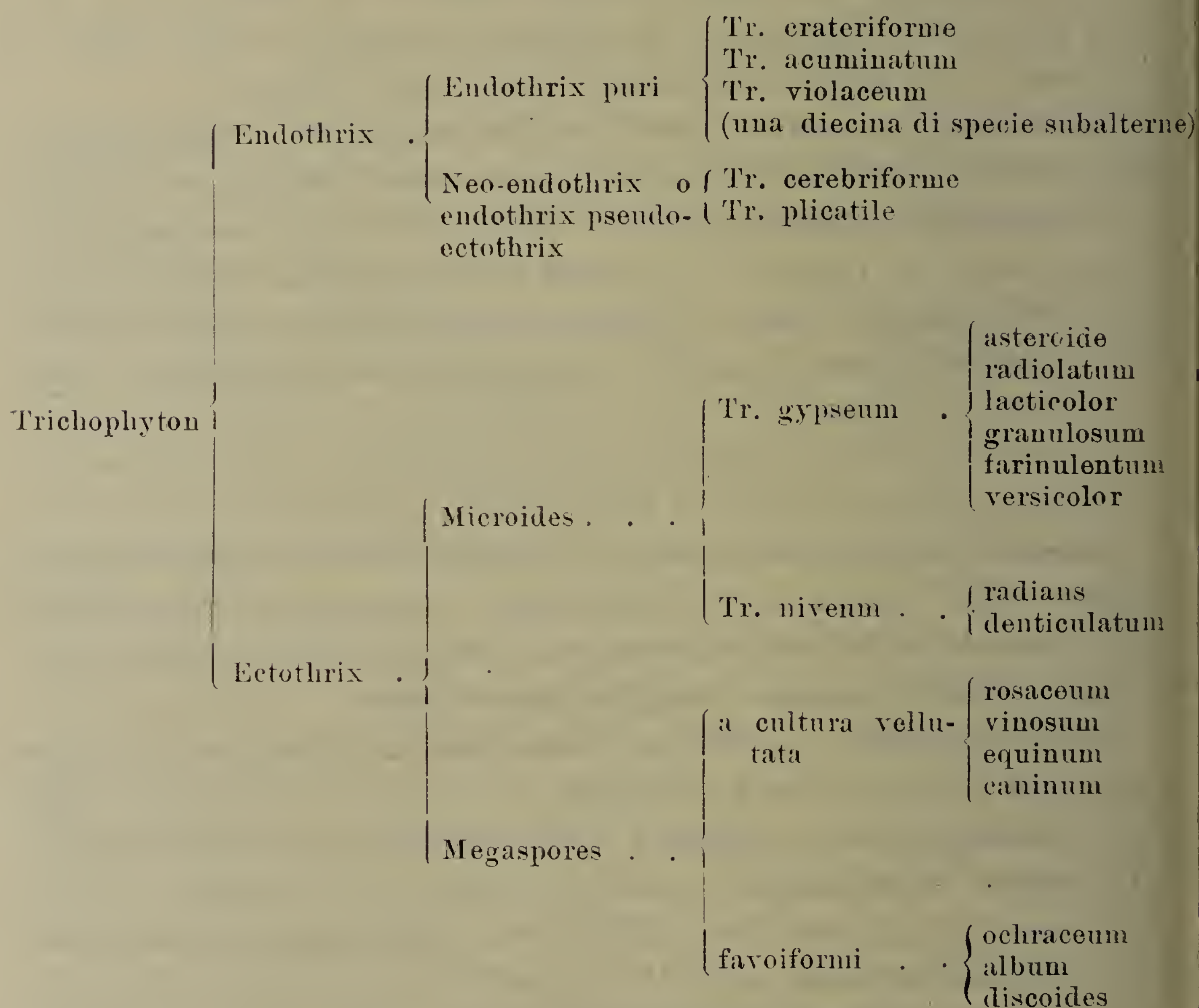
Il germe in cultura e lo scutolo sono patogeni per gli animali e per l'uomo. La trasmissione naturale della malattia avviene per contagio da uomo ad uomo. Il fungo si sviluppa sempre negli elementi corneificati dell'epidermide o del follicolo pilifero, ove provoca alterazioni per lo più di natura flogistica o meccanica.

Varie forme cliniche sono: il *favo del cuoio capelluto* (*tigna favosa*) il *favo erpetico*, il *granuloma favico*, l'*onicomicosi favosa;* esse rappresentano diverse localizzazioni dell'*achorion*.

Il *favo del topo* è provocato dalla specie *achorion quinkeanum il favo della gallina* (*tinea cristae galli*) è provocato dall'*achorion gallinaea;* il *favo del cane* dall'*oospora canina*. Furono poi trovati l'*achorion gypseum* e l'*achorion violaceum* in altri animali. Questi parassiti sono talora anche patogeni per l'uomo.

2. *Infezioni da trichophyton.* — Il *trychophyton* penetra e vegeta nello strato corneo dell'epidermide, nei peli e nelle unghie, e provoca nell'uomo e negli animali infezioni, dette *tricofizie.*

Le singole specie dei *trichophyton*, si possono, adottando metodi di ricerca speciali (Sabouraud), facilmente differenziare l'una dall'altra, in base ai loro caratteri micologici e culturali. Secondo Sabouraud la classificazione seguente sarebbe la più attendibile.



I tricofiti presentano fenomeni di pleomorfismo, più nelle culture vecchie che nelle giovani. Si coltivano a 28°, e alla temperatura ambiente. Nella vita parassitaria i tricofiti appaiono quali filamenti mi-

celiali, divisi da setti più o meno ravvicinati in elementi di lunghezza diversa (Radaeli). Le spore delle diverse specie hanno diametro diverso; si va da 2 a 8 μ. Nel pelo i filamenti miceliali sono divisi in elementi rotondi o cubici, disposti a catena (spore miceliali, catene di spore), e si trovano talora nell'interno del pelo (*trichophyton endothrix*); altre volte intorno al pelo (*tr. ectothrix*), talvolta infine sono extrapilari.

Le tricofizie sono comuni all'uomo e agli animali, e la trasmissione del germe avviene da uomo ad uomo direttamente o per mezzo d'oggetti contenenti il fungo, o dagli animali, all'uomo. Nell'uomo si ha tricofizia del cuoio capelluto, della barba, delle unghie, e delle ciglia. Fra gli animali la tricofizia si verifica nel cavallo, nel cane, nei bovini.

3. *Infezioni da microsporon.* — Nell'epidermide cornea e nei peli può vegetare il *microsporon* (Andouini, Gruby-Sabouraud) e provocare le *microsporie.* I *microsporon* si trovano alla superficie dei peli, quali filamenti miceliali e spore miceliali. Le spore, delle dimensioni di 2-4 μ, si dispongone a mosaico alla superficie del pelo. Questi microrganismi si coltivano a temperatura ambiente in terreni speciali (Sabouraud). Se ne distinguono due specie: tipo animale, che comprende sette specie e tipo umano (*microsporon Andouini*).

Secondo Radaeli si possono ritenere come caratteri generali del genere i seguenti:

1.° micelio ramificato septato a distanza, che presenta con frequenza degli ingrossamenti i quali dànno agli elementi cellulari, che lo costituiscono, una forma a racchetta. Questi ingrossamenti sono la sede elettiva della formazione di clamidospore intercalari, molto frequenti nelle culture di *microsporon;*

2.° ife pettinate, cioè ife flessuose che portano sulla faccia convessa dei filamenti brevi avvicinati;

3.° fruttificazione, costituita, oltrechè da clamidospore, da fusi e da spore esterne.

La cultura ricorda un tessuto di lana a pelo rasato, di colore bianco-grigiastro (Sabouraud).

La trasmissione del germe avviene dall'uomo malato di tigna al sano, e da animale tignoso (cane, gatto, cavallo, bue, pecora, cavia, topo, uccello) all'uomo.

La *pityriasis versicolor* è un'infezione della cute (strato corneo) per opera del *microsporon furfur* (Robin), o *malassetia furfur* (Baillon).

Nelle lamelle di epidermide cornea (squamma) il germe si presenta sotto forma di filamenti miceliali corti, ricurvi, del diametro di 3 μ,

spesso disposti ad U o V septato. Vi sono spore rotondeggianti di diversa grossezza (2-5 μ di diametro) riunite in ammassi irregolari (Radaeli).

Il *microsporon minutissimum* è causa di una micosi cutanea detta *eritrasma*.

La *tricosporia* o *piedra* o *tinea nodosa*, malattia dei polli, è provocata dal genere *tricosporon*.

4. *Sporotricosi e altre forme di micosi.* — Diverse specie del genere *sporotrichum* provocano nell'uomo e negli animali *micosi*, a decorso quasi sempre cronico, con localizzazioni (noduli) nei diversi tessuti o organi del corpo.

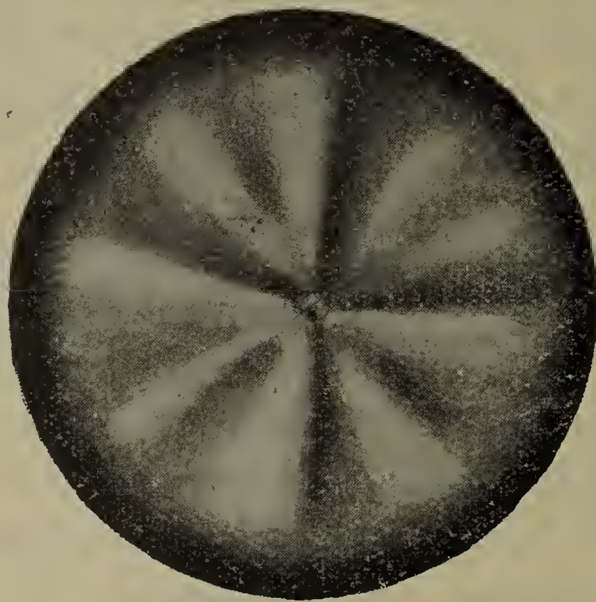


Fig. 107. — *Microsporon Andounii Sabouraud.* Fotogramma originale di Sabouraud. Cultura su terreno di prova di Sabouraud.

De Beurmann e Gougerot dimostrarono l'esistenza di nuove specie e varietà di *sporotrichum* patogene. In seguito molti osservatori illustrarono l'eziologia delle sporotricosi, comprese quelle spontanee negli animali. Sono certamente sette le specie patogene di questo genere, finora conosciute (*sporotrichum Beurmanni, Scheneki, asteroides, indicum, Jeanselmi, Gougeroti, Dori*). Si tratta di funghi imperfetti, con micelio ramificato e septato, filamenti sporiferi decombenti o leggermente ascendenti, più o meno ramificati. Le spore sono sparse o riunite in gruppi, specialmente alla estremità del filamento conidioforo: sono rotondeggianti od ovali, incolore o leggermente colorate, unicellulari, sessili o portate da un breve sterigma (Radaeli).

Nella vita parassitaria il germe appare sotto forma di corpuscoli rotondi isolati, o ovali di 2-6 μ di lunghezza (elementi miceliali corti?). Cresce a 22° a 30° su tutti i terreni, e in modo caratteristico sul terreno glucosato (Sabouraud), dove, dopo 5-12 giorni, le colonie hanno un aspetto tipico, sono raggiate, bruno-nerastre. Invecchiando, assumono la forma di una membrana a pieghe, che ricorda le anse intestinali o le circonvoluzioni cerebrali.

Il germe vive nell'ambiente esterno quale saprofita, e penetra nell'uomo e negli animali, oltrechè attraverso lesioni di continuità, anche per la mucosa gastro-enterica, essendo dimostrato, che gli sporotrichi resistono ai succhi digestivi. La diffusione del germe avviene per via

ematogena. I noduli sporotricosici contengono nel centro focolai suppurativi e necrotici, oltre i parassiti, e all'interno vi si scorgono elementi epitelioidi e cellule giganti. La parte più periferica del nodulo è formata da cellule mononucleate, piccole e cellule plasmatiche e vasi sanguigni di neoformazione.

Le *sporotricosi spontanee* nei ratti vennero illustrate da Lutz e Splendore; e poi da altri (Gougerot e Caraven, ecc.) quelle dei cani e di altri animali.

Furono studiati anche i fenomeni immunitari, e si è osservato che il siero dei malati di sporotricosi *agglutina* a dosi elevate (1 : 200, 1 : 500) la sospensione di spore. Anche le ricerche sulla fissazione del complemento hanno dato risultati positivi.

Oltre le sporotricosi furono descritte micosi prodotte da altri ifomiceti: da *hemispora stellata* (*emisporosi*, Gougerot e Caraven), che forma noduli simili a quelli della sporotricosi; micosi da *monosporium apiospermum* (Radaeli-Saccardo) (*monosporosi*), pure con caratteristica produzione di noduli, e infine la *cladiosi* (Bloch e Vischer) o micosi da *mastigocladium*.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

Sulle *mucoree*, vedi:

RADAELI, *Mucormicosi*, in LUSTIG, *Trattato delle malattie infettive*, Milano 1913, vol. I, p. 36.

BARTHELET, *Les mucorinces pathogénes etc.* « These de Paris », 1904.

Sugli *aspergilli e i penicilli* vedi:

BRUMPT, *Précis de parassitologie*, Paris 1910.

SAXER, *Pneumomycosis, Aspergillosis*, Jena 1900.

Sugli *endomiceti e sui blactomiceti*, vedi:

PLAUT, nel KOLLE e WASSERMANN, 2.ª ediz., Jena 1911-13.

ZENONI, *Lo sperimentale*, 1912; CASTELLANI, *Journal of. clin. research.*, 1913, e nel LUSTIG, *Malattie, ecc.*, Milano, vol. II, 1915.

CASTELLANI e CHALMERS, *Manual of tropical Medicine*, London 1913.

JÜRGENSEN, *Die Mikroorganismen der Gährungsindustrie*, 3.ª ediz., Berlino 1889.

BUSSE, *Die Sprosspilze, Handbuch der pathog. Mikroorganismen*, vol. I, 1903.

SANFELICE, *I tumori maligni*, Torino 1911 (contiene la bibliografia).

GALEOTTI, in A. LUSTIG, *Malattie infettive dell'uomo e degli animali*, vol. I, pag. 453.

FRANCHETTI, *Lo sperimentale*, 1910-11. Vedi inoltre BUSCHKE, in KOLLE e WASSERMANN, vol. V, 2.° ediz., Jena 1910-1913.

Micosi in generale e tigna:

SABOURAUD, *Les teignes*, Paris, Masson, 1910 (opera bellissima, con splendide iillustrazioni, e bibliografia completa). Vedi inoltre, *Archives de Parassitologie*, Paris.

RADAELI, in LUSTIG, *Malattie infettive, ecc.*, Milano 1913, vol. I, pag. 422.
DE BEURMANN e GOUGEROT, *Mycoses* nel *Nouveau Traité de Med.* di BROUARDEL, GILBERT et THOINOT. Vedi KOLLE e WASSERMANN, *Handbuch der path. Mikroorganismen*, capitolo *Sporotricosi*.
GOUGEROT e CARAVEN, *C. R. Société de Biologie*, 1909, *Revue de chirurgie*, 1910.
RADAELI, *Sperimentale*, 1914, f. 2.
TAROZZI, *Sperimentale*, 1914.

SEZIONE SECONDA.

I protozoi patogeni e le infezioni da essi prodotte.

CAPITOLO I.

Biologia generale dei protozoi e loro potere patogeno.

I protozoi sono organismi unicellulari che appartengono al regno animale. Essi si avvicinano tanto alle piante inferiori, da render difficile una netta demarcazione tra i due regni. Per esempio tra gli spirocheti, che sono protozoi e gli spirilli, che son bacteri il limite è assai incerto. Anche i caratteri fondamentali di distinzione fra protozoi e protofiti, che sono principalmente quelli della mancanza o della presenza della clorofilla, della mancanza o della presenza delle membrane cellulari è del nucleo, non sono assolutamente decisivi.

Numerosissime specie di protozoi vivono nelle acque ricche di materiali organici e non hanno alcun potere patogeno; altre sono parassiti innocui dell'uomo e degli animali e altre infine sono capaci di produrre malattie, le quali per certi dati si riuniscono alle infezioni bacteriche, per altri invece se ne distinguono. La maggior parte dei protozoi patogeni hanno cicli di vita assai complicati, e passano un periodo della loro vita in un animale ed un altro periodo in un animale diverso.

I. — MORFOLOGIA DEI PROTOZOI.

Ogni protozoo è composto di *citoplasma* e di *nucleo*. Nel citoplasma si trovono poi *organuli* od *organelli*, endocellulari o periferici, i quali servono a diverse funzioni della cellula e sovratutto ai movimenti. Per questi organuli le cellule protozoarie assumono talvolta forme e strutture assai complicate.

Il protoplasma dei protozoi è di consistenza maggiore o minore, ma il suo stato fisico di aggregazione può considerarsi come un fluido

piuttosto denso; secondo Bütschli ed altri, esso avrebbe una struttura *alveolare* e sarebbe perciò paragonabile ad una spuma od a una emulsione, in cui gocce di un costituente meno denso sono incamerate entro alveoli, formati da un costituente più denso, a disposizione lamellare. Secondo recenti indagini ultramicroscopiche però il protoplasma non avrebbe struttura, sarebbe omogeneo, ed in tutto paragonabile ad un idrosol inorganico. Certo è che esso ha proprietà colloidali.

In molti protozoi interviene una differenziazione fra uno strato esterno più denso di protoplasma, o *ectoplasma*, ed uno strato interno più fluido, o *endoplasma*. L'ectoplasma assume notevole importanza negli scambi nutritivi; talora anche si differenzia in speciali involucri o membrane. Nell'ectoplasma, ma più specialmente nell'endoplasma, possono esistere *inclusioni* di natura svariata: granuli di sostanze nutritizie o di riserva, granuli di clorofilla (come in certi flagellati, che alcuni ascrivono piuttosto al regno vegetale), *vacuoli* pieni di sostanza liquida ed anche con particelle solide, che per lo più sono organelli destinati alla nutrizione, per es. alla digestione ed elaborazione di speciali materiali (vacuoli nutritizi). Si devono ricordare anche i così detti *vacuoli pulsanti*, che presentano cioè movimenti di sistole, e di diastole, in virtù dei quali si svuotano e si riempiono, e che perciò sono da considerarsi come organelli di circolazione ed escrezione. La cellula protozoaria può presentare anche particolari aperture o interruzioni della membrana o cuticola superficiale, per cui la parte interna del protoplasma comunica direttamente coll'ambiente: e così si hanno altri organelli elementari, che permettono l'ingresso e l'uscita di materiali solidi, fungendo come da bocca o da ano della cellula stessa: aperture, che si chiamano perciò rispettivamente *citostoma* e *citopigo*.

Il protoplasma presenta spesso delle differenziazioni fibrillari, di natura e proprietà elastiche, nella cui origine ha parte probabilmente anche qualche costituente nucleare; sono queste differenziazioni elastiche, solide, che condizionano di regola la forma del protozoo (Hartmann). Il protoplasma essendo fluido, i protozoi che non hanno strutture elastiche tendono alla forma rotonda, che è quella propria di ogni materiale liquido in sospensione in un altro liquido non miscibile, e possono assumere con facilità forme diverse a seconda delle condizioni meccaniche dell'ambiente (*protozoi metaboli*); solo se esistono pellicole o cuticole (*periplasti*) alla superficie e, pure alla superficie o nel corpo cellulare, speciali sistemi fibrillari, si ha una forma *stabile* diversa dalla rotonda.

La cuticola diviene in certi casi più solida e dura fino ad assumere le proprietà di un vero *guscio* calcareo o siliceo (tecoamebe, foraminiferi). Alcuni protozoi assumono una membrana *chitinosa* in quei cicli della loro vita che si chiamano *d'incistidamento*. Le *cisti* sono forme durevoli di vita latente.

Il *nucleo* può essere più o meno evidente; ma non manca mai, contrariamente all'opinione di tempo addietro, che cioè esistessero protozoi senza nucleo. Nel nucleo abbiamo un costituente fondamentale ed immancabile la *cromatina*, ben caratterizzata per le sue reazioni microchimiche: la cromatina è infatti basofila, sempre intensamente colorabile, e assume un colore rosso brillante col metodo di Romanowsky o di Giemsa. Un altro costituente importante è la *plastina* o *paranucleina*, acidofila, quella stessa sostanza che costituisce il nucleolo della cellula dei metazoi. Anche il reticolo di linina, il succo nucleare, la membrana nucleare possono essere più o meno rappresentati nel nucleo dei protozoi; ma in generale la disposizione dei diversi costituenti è qui diversa da quella che siamo soliti a trovare nel nucleo delle cellule dei metazoi. Possiamo distinguere diversi *tipi di nucleo* nei protozoi, di cui ricordiamo alcuni principali.

a) Nucleo con un corpo centrale denso o *cariosoma*, risultante di cromatina e plasteina, qualche volta con un *centriolo* (nucleolo?) al centro, con una zona chiara tutto attorno al cariosoma, la così detta *zona del succo nucleare*, la quale separa il cariosoma dal protoplasma cellulare, verso cui può o non può essere limitata da una membrana nucleare. Il cariosoma può andare incontro a modificazioni svariate, dissolversi e ricostituirsi, ecc.

b) Nucleo con così detto *nucleo esterno* ben sviluppato: la cromatina, invece di essere raccolta tutta in un blocco centrale o cariosoma, si trova anche sparsa nella parte più esterna del nucleo, sotto forma di zolle e granuli, che occupano la zona del succo nucleare. Quest'ultima perciò non è più così individualizzata; per lo più esiste anche un reticolo acromatico o di linina ben sviluppato. È questo insomma un nucleo più complesso e più simile a quello dei metazoi.

c) Nucleo diffuso o sul tipo di *apparato cromidiale;* esso è rappresentato da granuli di cromatina immersi direttamente nel protoplasma, a disposizione diversa. Si noti che granuli di cromatina o *cromidi* possono esistere nel protoplasma anche accanto ad un nucleo vero e proprio dei tipi precedenti, come accade, per es., durante certe fasi della moltiplicazione; e si tratta allora di cromidi distaccati dal nucleo. Ma può anche essere che in certi protozoi esista un apparato cromidiale permanente, come esclusivo rappresentante del nucleo (certi spirocheti).

d) Varie forme nucleari si riscontrano in altre specie di protozoi: nuclei omogenei, uniformemente e fortemente tingibili; i nuclei vescicolosi multipli delle *opaline,* ecc.

Non raro è fra i protozoi il fenomeno della *binuclearità* o presenza di due nuclei: noi ne ricorderemo due casi:

a) la binuclearità nei ciliati: in essi esiste un *macronucleo* o *nucleo somatico,* portatore di quella che si può chiamare la cromatina somatica; ed un *micronucleo* o *nucleo sessuale,* portatore della cromatina generativa, di quella cioè, cui sono legati i caratteri ereditari e che prende parte all'atto della riproduzione. Mentre il macronucleo serve solo come centro dei fenomeni nutritizi, il micronucleo ha la parte principale in quel fenomeno di fecondazione che si osserva nei ciliati e che va col nome di coniugazione. Insomma qui la binuclearità è l'espressione di una separazione dei substrati delle due principali funzioni nucleari, la nutritizia e la riproduttiva:

b) la binuclearità di certi flagellati. In questi si osserva un *nucleo vegetativo* o *nucleo principale,* che possiede, come il nucleo unico delle cellule in generale, le funzioni nutritive e riproduttive; ed un *nucleo locomotore* o *chinetonucleo* o *blefaroplasto*, che deriva dal primo e che è connesso intimamente coll'apparato locomotore (flagello); anzi, secondo Schaudinn, in questi flagellati l'apparato locomotore deriverebbe per una serie di scissioni nucleari (mitosi asimmetriche o eteropole) dal blefaroplasto. Il blefaroplasto sarebbe perciò un vero organulo cinetico; esso sarebbe omologo del centriolo contenuto nel cariosoma di certi nuclei protozoari e quindi anche del centrosoma delle cellule dei metazoi e metafiti, il quale pure, come si sa, è in intimi rapporti con organuli locomotori (per es. nello spermatozoo).

II. — Nutrizione e ricambio.

Alcuni protozoi, che si avvicinano alle piante e che posseggono cromatofori, possono nutrirsi per processi sintetici, come le alghe e i funghi inferiori, ma il più gran numero si comportano nella nutrizione come gli animali superiori, cioè utilizzano, scindendole, solo sostanze organiche molto complesse. Ci occuperemo solo di questi, perchè in questo gruppo rientrano tutte le specie patogene.

Le amebe, alcuni flagellati ed infusori si nutrono di particelle solide, bacteri, frammenti d'altre cellule vegetali od animali. La presa del cibo ha luogo per una specie di fagocitosi ovvero per quelle apposite aperture a cui abbiamo precedentemente accennato (pag. 533), Le particelle incorporate subiscono un processo di digestione, di cui

possiamo seguire al microscopio le apparenze morfologiche, ma di cui non conosciamo la natura chimica; sembra però che in alcune amebe ed infusori abbia luogo una specie di secrezione acida endocellulare. I parassiti malarici si nutrono di porzioni di corpuscoli rossi, ne trasformano l'emoglobina, utilizzandone le parti proteiche e trasformando il cromogeno nel caratteristico pigmento ematico.

La digestione intracellulare è favorita in alcuni protozoi dalla così detta *ciclosi* o emigrazione dei vacuoli pulsanti nell'endoplasma.

La nutrizione degli sporozoi parassiti, dei cnidosporidi e di molti flagellati, che vivono in liquidi ricchi di sostanze nutritizie, avviene per diffusione (endosmosi) delle molecole organiche entro il protoplasma cellulare. È probabile che in questi casi agiscano fermenti estracellulari, che trasformino le sostanze nutritizie dell'ambiente, rendendole atte all'endosmosi.

Sui processi d'assimilazione protoplasmatica nei protozoi non sappiano nulla: ma in molte specie le sostanze nutritizie appaiono come materiali di riserva: grassi e glicogeno.

L'eliminazione dei resti inutilizzati delle sostanze alimentari, o *defecazione*, si può vedere assai bene in alcuni infusori ed ha luogo attraverso aperture cellulari (citopigi) apposite, che, pur esistendo permanentemente, si rendono visibili solo all'atto della defecazione. Anche i vacuoli pulsanti possono servire alla eliminazione dei resti alimentari. Per tutti gli altri protozoi l'escrezione ha luogo attraverso tutta la superficie del corpo.

Sulla respirazione dei protozoi non abbiamo ancora molte ricerche esaurienti ed esatte. Sembra però che alcune specie parassite possano condurre una vita anerobica, giacchè si sviluppano bene anche in ambienti al tutto privi di ossigeno.

III. — Movimenti.

I protozoi sono cellule mobili ed i loro movimenti avvengono per organuli speciali, spesso assai complicati. Si distinguono 4 specie di movimenti: per pseudopodi, per ciglia vibratili, per contrazione di miotomi, per strisciamento.

1. *Movimenti per pseudopodi.* — Hanno luogo in tutti i protozoi senza rivestimento (rizopodi, mixosporidi, alcuni flagellati) e anche in alcuni provvisti di pellicole (amebe). Gli pseudopodi possono avere aspetti differentissimi: *lobopodi,* che sono prolungamenti fatti come grossi, lembi a forma di dita o di clave; in essi si vedono talvolta correnti di ecto-e di endoplasma — *filopodi* a forma di punte e di

filamenti, riuniti talvolta a ciuffi e costituiti da solo ectoplasma, *rizopodi*, che si ramificano e formano anche complicate reti.

I movimenti per pseudopodi sono molto influenzati da condizioni esteriori, quali la temperatura e la costituzione chimica del liquido in cui i protozoi si trovano. Alcune sostanze favoriscono la formazione di questi mezzi di movimento, altre la impediscono e spingono le cellule ad acquistare una forma sferoidale. In questi fatti hanno grande importanza i fenomeni fisico-chimici della tensione superficiale.

2. *Movimenti per ciglia o flagelli.* — Questi sono organuli permanenti delle cellule protozoarie e si trovano in un gran numero di specie, che si chiamano appunto dei ciliati o flagellati: anche i rizopodi e gli sporozoi mostrano ciglia in certi loro stadi di riproduzione.

Le *ciglia* sono filamenti corti, sottili e numerosi, inseriti nell'ectoplasma, sotto la pellicola, sui *corpuscoli basali*. Sono costituiti di un filo assiale compatto, rivestito da una sostanza più molle e chiara. La loro disposizione ha una grande importanza per la sistematica. I loro movimenti sono ritmici, continui, e permettono il nuoto libero nel liquido o lo strisciamento della cellula sovra superfici liscie.

I *flagelli* sono più grossi, più lunghi e meno numerosi (da 1 ad 8). Hanno anche essi un filamento assiale di costituzione compatta ed elastica e un rivestimento semifluido. In molti flagellati parassiti (tripanosomi e tricomonadi) al flagello è unita una *membranella ondulante*. In genere sono inseriti nella parte anteriore della cellula, ma in alcune specie anche nella parte posteriore. Sulla inserzione e sulla genesi dei flagelli vi è ancora viva discussione. Secondo Schaudinn, Prowazeck e Hartmann, i flagelli provengono dal nucleo locomotore (centriolo) e si distinguono in quattro tipi:

a) il flagello parte direttamente dal centriolo, così nei rizomastigini e in alcune protomonadine;

b) il flagello si produce per una successiva divisione dal corpuscolo basale, originatosi da una prima divisione del cariosoma, che mediante un *rizoplasto* resta unito col nucleo: così nei polimastigini, in alcune protomonadine, cromomonadine e filomonadine;

c) il flagello si origina pure da un corpuscolo basale, che è unito mediante un *rizoplasto* con il cariosoma di un nucleo che però non è il nucleo principale, sibbene un nucleo accessorio o *blefaroplasto*. Questo tipo di flagelli si trova appunto nei binucleati (tripanosomi ed affini).

d) il flagello si origina da una triplice divisione del blefaroplasto: così nelle euglanidee.

Sul significato dei centrioli o dei corpuscoli basali, oltre che per

riguardo alla genesi dei flagelli, si è molto discusso. Per alcuni essi sono centri dinamici del movimento; secondo altri, punti fissi per cui il movimento si esercita; secondo altri, infine, centri del ricambio e perciò sorgenti dell'energia motoria dei flagelli. Anche i flagelli mostrano movimenti ritmici ed ordinati, serpentini, pendolari, o a spirale. Per essi la cellula protozoaria eseguisce spostamenti rettilinei all'innanzi o all'indietro e in genere in una traiettoria a spirale.

3. *Movimenti per mionemi.* — In molti ciliati e gregarine si trovano fibrille (*mionemi*) che hanno una struttura complicata, ed alle quali si attribuisce una contrattilità, simile e quella delle fibre muscolari dei metazoi. Secondo altri però queste fibrille non sono altro che elementi strutturali elastici, che servono a fissare e a dirigere la contrattilità generale del protoplasma. In ogni modo i protozoi forniti di questi organuli, posseggono una intensa capacità di contrazione e di movimento.

4. *Movimenti per scivolamento.* — In certe gregarine e negli stadi di riproduzione organica di plasmodi e coccidi si può osservare una progressione senza contrazione del protoplasma e senza partecipazione di organuli motori. Sulla via percorsa dal protozoo resta sempre una traccia di sostanza gelatinosa. Su questo processo motorio si è molto studiato, senza però che si sia trovata una spiegazione soddisfacente.

IV. — Riproduzione dei protozoi.

I protozoi offrono due forme fondamentali di riproduzione: quella *asessuata* e quella *sessuata*, quest'ultima sempre caratterizzata da un processo di *fecondazione.* La riproduzione o moltiplicazione asessuata può avvenire per *scissione* o per *gemmazione;* la scissione può essere *longitudinale* o, come nei bacteri, *trasversale*, inoltre può essere *semplice* (da un individuo si formano due individui figli) o *multipla*, cioè con formazione da un unico individuo di molti individui figli: in quest'ultimo caso si parla anche di *conitomia*, o *schizogonia*, questo secondo termine adottandosi sopratutto per quelle scissioni multiple, che *precedono* atti fecondativi nel ciclo vitale di certi protozoi. In questi casi l'individuo, che deve dividersi, si chiama *mononte, agamonte* o *schizonte,* gli individui figli, risultanti dalla scissione multipla, *merozoiti* o *agameti.* In quanto alla gemmazione, essa in fondo non è che un caso particolare di scissione: sul corpo cellulare si forma una protuberanza o gemma, che poi si stacca, dando luogo ad una cellula

figlia, più piccola della madre. In tutti questi fenomeni di scissione e gemmazione il nucleo ha la parte principale: è esso che inizia la serie dei processi, che condurranno alla divisione, e di regola si divide per il primo in due o più parti (scissione multipla), mediante processi di divisione diretta o anche veri e complessi processi di mitosi, paragonabili a quelli delle cellule dei metazoi.

La moltiplicazione o riproduzione sessuata (*gamogonia*) ha la sua espressione in un fenomeno di fecondazione, il cui significato biologico è molto discusso, ma che secondo molti consisterebbe in una specie di ringiovanimento del protoplasma, esaurito dalle scissioni ripetute e dalle influenze dell'ambiente. Colla fecondazione poi, nei casi di vera copulazione fra individui diversi, si viene ad avere una mescolanza di caratteri ereditari diversi, che assicura al prodotto della fecondazione una certa possibilità di variazione, una maggiore adattabilità all'ambiente, l'eliminazione di caratteri ereditari meno utili o nocivi. La fecondazione consiste essenzialmente nella fusione di due nuclei, presumibilmente differenziati, preceduta o accompagnata (come nei metazoi) da fatti di riduzione della cromatina e quindi nel numero dei cromosomi. Si distinguono forme diverse di moltiplicazione sessuata epperò di fecondazione. Una grande suddivisione può farsi anzitutto in *anfimissi* ed *automissi*. Nella anfimissi si ha l'unione (temporanea o permanente) e quindi la partecipazione di due individui diversi; nella automissi invece il processo di fecondazione si svolge entro un solo individuo (autofecondazione) o fra i prossimi discendenti di un solo individuo.

Le due forme principali di *anfimissi* sono:

a) la *coniugazione*, che è propria specialmente dei ciliati, e che consiste in questo: due individui (coniuganti) si accollano temporaneamente, per lo più in corrispondenza dei relativi citostomi; frattanto, il nucleo sessuale o micronucleo (si è detto che esiste nei ciliati una binuclearità, per separazione di un nucleo sessuale o riproduttivo da un nucleo somatico o macronucleo) presenta in ciascun coniugante fatti di riduzione cromatica, poi si divide in due nuclei, uno fisso, o femminile, l'altro migrante, o maschile; quest'ultimo emigra da ognun individuo nell'altro, per quivi fondersi col nucleo stazionario o femminile restatovi. Avvenuta la doppia fusione nucleare, i due individui si riseparano e tornano a vivere indipendenti. Tutto il processo dunque consiste in uno scambio di un nucleo maschile fra due individui temporaneamente accollati;

b) la *copulazione*, che è la tipica forma di eterofecondazione e somiglia in tutto a quella dei metazoi: due cellule, o *gameti*, si fondono

completamente e permanentemente, dando luogo ad uno *zigote* o *copula*, il cui nucleo, proveniente dalla fusione dei nuclei dei gameti dicesi *sincarion*. Se le due cellule fungenti da gameti sono morfologicamente eguali, si parla di *isogameti* ed il processo si chiama *isogamia;* se i due gameti sono morfologicamente differenziati, si parla di *anisogameti* ed *anisogamia*. In questo secondo caso un gamete è grosso, meno mobile, ricco in materiali di riserva e nutritizi e corrisponde all'elemento femminile: si chiama *macrogamete*; l'altro gamete è più piccolo, ricco, più che di materiali di riserva, di sostanza cromatica e provvisto spesso di speciali differenziazioni a scopo locomotorio: ed è il *microgamete*. Come si vede, si ha a fare con elementi al tutto paragonabili all'uovo ed allo spermatozoo dei metazoi; anzi, quando la differenziazione sessuale fra i gameti è molto spiccata, si parla di *oogamia*. Si noti che i gameti, come le cellule sessuali dei metazoi, per arrivare alla maturità ed essere atti alla fecondazione, passano per un periodo di sviluppo (maturazione), durante il quale vanno incontro ad una riduzione cromatica. Avanti di questa, si parla di *gametociti*, e rispettivamente *macrogametocito* e *microgametocito*. Il gametocito dà origine ai gameti mediante riduzione cromatica, eventualmente moltiplicandosi per scissione una o più volte; talora i gameti sono formati attraverso ad una più o meno complessa e lunga fase di scissione ed allora si parla di *gametogonia*.

La *automissi* comprende le seguenti tre forme principali:

a) l'*autogamia*, che consiste nel fatto, che il nucleo si divide in due nuclei, che hanno significato di nuclei sessuali; infatti questi vanno incontro a riduzione cromatica e poi si tornano a fondere, costituendo un nuovo nucleo (*sincarion*): si ha dunque a fare con una tipica autofecondazione;

b) la *pedogamia:* una cellula dà origine a poche generazioni di cellule per scissione, di cui alcune assumono caratteri di gameti e si copulano nel modo consueto: si tratta in fondo di una copulazione fra cellule sorelle o cugine, aventi un'origine comune prossima;

c) la *partenogenesi:* un macrogamete dà origine a nuovi individui senza fecondazione per parte di un microgamete. Intervengono dei fatti di riduzione cromatica, ma parte della cromatina distaccata torna a fondersi col nucleo primitivo: e così si ha pure una specie di autofecondazione. Dopo qualsiasi processo di fecondazione, il protozoo riprende la serie delle sue scissioni semplici o multiple.

La scissione multipla, che *tiene dietro* ad un atto di fecondazione, si chiama *sporogonia, scissione metagamica, anfigonia:* in questi casi suole essere la *copula* o *zigote* (detto anche *oochinete*, se mobile), che

si divide in numerosi elementi o *sporozoiti.* Quando le diverse fasi, quella di moltiplicazione sessuata e di fecondazione, con successiva nuova moltiplicazione asessuata, si succedono regolarmente, si può parlare di *generazione alternata.*

Ricordiamo anche che certe fasi di sviluppo dei protozoi si compiono dopo che il protozoo si è circondato di una *cisti*, per lo più derivante dall'ectoplasma, e dotata di resistenza rilevante: si parla dunque di *incistamento* del protozoo durante certe fasi moltiplicative. I protozoi però possono incistarsi anche all'infuori di particolari periodi di sviluppo, ma *a scopo puramente protettivo*, quando le condizioni di ambiente si facciano sfavorevoli, ovvero nel passaggio, per le forme parassite, da un ospite all'altro.

V. — Malattie protozoarie, loro trasmissione e patogenesi.

Molte specie di protozoi vivono quali parassiti nel corpo dell'uomo e degli animali. Talvolta sono ospiti innocui, ma nel maggior numero dei casi dànno luogo a fenomeni morbosi, a malattie gravissime ed anche rapidamente mortali.

1. *Luoghi di sviluppo dei protozoi negli organismi.* — Questi parassiti possono vivere sulle superficie del corpo (*ectoparassiti*), nelle cavità aperte o chiuse, nei liquidi circolanti o nei prodotti di secrezione; infine possono introdursi fra le cellule dei tessuti o anche entro le cellule stesse, in una specie di simbiosi, o perfino entro i nuclei. Tutte queste specie di parassiti si chiamano *endoparassiti.*

Nel loro parassitismo i protozoi esplicano una mirabile facoltà di adattamento, sviluppando organelli utili o perdendo gli inutili, incistandosi, come sopra si è detto, per superare condizioni temporanee sfavorevoli dell'ambiente.

a) Parassiti della cute. — Sulla cute dell'uomo e di molti animali si possono trovare varie specie di protozoi innocui. Certi ciliati e flagellati possono accumularsi in tal numero sulla cute dei pesci da produrre alterazioni degli strati cellulari e della funzione cutanea fino a procurare la morte.

b) Parassiti dell'intestino e delle altre cavità comunicanti con l'esterno. — Nell'intestino possono vivere, come ospiti innocui, amebe, flagellati, ciliati e gregarine. Se però si sviluppano grandemente finiscono col produrre dissenterie (dissenterie da *lamblia* e da *balantidium*). È interessante ricordare, che uno sporozoo innocuo dell'uomo, il *chlamydophrys stercorea*, in certi casi di cachessia può passare dall'intestino nella cavità peritoneale e divenire patogeno. Altre specie sono espres-

samente patogene e producono malattie intestinali. Amebe, e spirocheti, si possono trovare nella cavità boccale e nelle vie respiratorie e, acquistando proprietà patogene, producono stomatiti e bronchiti (Castellani). Nelle vie genito-urinarie si trovano pure spirocheti, cercomonadi ed altri protozoi.

c) Parassiti del sangue, della linfa, del liquido cerebrospinale. — Sono queste numerose specie di flagellati e di sporozoi, che producono gravi malattie. Alcuni vivono nel plasma (tripanosomi), altri nei corpuscoli rossi (plasmodi) e alcuni anche nei corpuscoli bianchi, negli endoteli ecc. (leishmanie).

d) Parassiti dei tessuti e delle cellule. — I protozoi, che si introducono nei tessuti, negli interstizi connettivali o fra le cellule epiteliali, si riproducono talvolta con grande intensità e provocano, per azioni tossiche o meccaniche, fenomeni reattivi intensi, accumuli di leucociti e produzione di tessuti anomali, che spesso sono caratteristici. Così gli ascessi prodotti da amebe e da coccidi e le neoformazioni cagionate dagli spirocheti della sifilide e della framboesia. Questi fenomeni reattivi sono anche accompagnati da fatti di degenerazione e di necrosi.

Quando i protozoi entrano nelle cellule, possono produrvi semplici fenomeni meccanici, causarne cioè la distruzione per compressione, come avviene nelle coccidiosi; ovvero vi determinano un accrescimento ipertrofico anche con moltiplicazione amitotica del nucleo: così fanno certi microsporidi e binucleati (*haemoproteus columbae*, *schizotrypanum cruzi*). Grandi accumuli di parassiti nelle fibre muscolari (sarcosporidi) fanno degenerare la sostanza contrattile e resta solo il sarcolemma. I plasmodi, entrati nelle cellule, consumano il protoplasma di queste e, talvolta, il solo nucleo per il loro ricambio e il parassita, dapprima endocellulare, viene poi a trovarsi estracellulare. In certi casi infine si stabilisce come una simbiosi fra cellula e parassiti invasori.

2. *Trasmissione delle malattie protozoarie.* — È da notare anzitutto che molti protozoi parassiti non compiono tutto il ciclo della loro vita in un ospite solo, ma in due ospiti diversi. Di questi due, dunque, l'uno diviene la causa dell'infezione dell'altro.

Dei due ospiti uno si chiama *definitivo* e l'altro *intermedio*: il definitivo è quello entro cui avviene la fase sessuata dello sviluppo del parassita, intermedio è l'altro, in cui il parassita si moltiplica agamicamente. Così, per il parassita malarigeno, la zanzara sarebbe l'ospite definitivo (e probabilmente primitivo), l'uomo quello intermedio, al cui ambiente organico il parassita, primitivamente ospite puro e semplice dell'in-

setto, si sarebbe successivamente adattato. Alcuni protozoi hanno, per vivere, necessità assoluta di determinati ospiti, tanto vertebrati che invertebrati, così delicato e perfetto è divenuto il loro adattamento; altri hanno esigenze meno precise e definite e possono vivere e svilupparsi in insetti diversi nella fase sessuata ed invertebrati diversi nella fase asessuata.

Da queste nozioni sugli *ospiti* dei protozoi patogeni risulta già quali possano essere i mezzi di *trasmissione delle malattie protozoarie:* possiamo ricordare qui sopratutto gli insetti ed il contagio diretto.

Per quanto riguarda gli insetti, o in genere, gli *artropodi,* si può dire che esistano due possibilità: da un lato l'insetto può fungere da veicolo del virus *in via puramente meccanica,* come accade per certe infezioni bacteriche, in quanto che esso punge l'organismo ammalato e si contamina col sangue o coi prodotti morbosi infetti, che trasporta poi su organismi sani, cui può anche inocularli in profondità nei tessuti o nel sangue; insomma l'insetto in tal caso non è che uno strumento di trasporto ed inoculazione, in sè non necessario. D'altro lato l'insetto può rappresentare un ospite del parassita, che può e *deve* compiere entro di esso una fase di sviluppo: allora esso è un agente necessario alla diffusione della malattia, che, generalmente, non esiste e non si comunica all'infuori della presenza e compartecipazione del dato insetto, entro cui avviene una specie di *maturazione* del virus. Questo secondo caso è quello che è idealmente rappresentato dalle così dette *malattie miasmatiche* degli antichi medici. Erano queste le malattie non contagiose, che esigevano per svilupparsi speciali condizioni di ambiente, le quali ora si sa essere appunto quelle che permettono lo sviluppo del dato insetto trasmettitore. Si ammetteva per esse la necessità della maturazione del virus nell'ambiente, ed oggi si concreta tale concetto di ambiente in quello della fase evolutiva del protozoo in determinati artropodi o altri ospiti necessari. Nel caso della trasmissione meccanica per parte di artropodi, si ha che in genere essa avviene solo se l'artropode punge o contamina il sano breve tempo dopo avere assunto il virus dal malato, poichè i protozoi patogeni hanno di regola scarsa vitalità fuori dell'organismo cui sono specificamente adattati; invece, nel caso che il protozoo compia nell'artropode il suo ciclo vitale, l'artropode non è infettante subito o breve tempo dopo assunto il virus dal malato, ma lo diviene dopo un certo periodo di tempo, giorni o settimane, quando cioè il protozoo ha compiuto la sua fase evolutiva e si è portato nelle sedi donde può più facilmente essere inoculato per parte dell'insetto nel nuovo ospite (ghiandole salivari, proboscide, ecc.). Si dà anche il caso che sia in-

fettante non solo l'insetto che ha punto, ma anche la sua discendenza, o perfino questa soltanto: ciò se il protozoo invade gli organi riproduttori dell'artropode e perciò ne infetta le uova e le larve che ne derivano.

Anche il contagio diretto è un mezzo di infezione possibile, specie per quelle malattie protozoarie il cui agente patogeno compie tutta la sua evoluzione in un organismo solo: la sifilide è il tipico esempio di una malattia contagiosa.

Certi protozoi possono penetrare colle acque e cogli alimenti nell'organismo, e precisamente nel tubo digerente, per lo più incistati (amebe).

Le malattie protozoarie possono talora anche trasmettersi per via placentare dalla madre alla prole.

3. *Azione patogena dei protozoi-Tossine.* — Il problema che si riferisce all'azione patogena dei protozoi è molto oscuro e complesso. Le nostre cognizioni sono in questo campo molto più arretrate che non per le malattie da bacteri. Certi protozoi possono agire in via meccanica o per sottrazione di alimenti; ma è ormai accertato che per molti di essi deve ammettersi una *azione tossica*, come si può arguire da tanti sintomi, che le malattie protozoarie hanno a comune con quelle bacteriche. Ciò non di meno si deve riconoscere, che poco si sa sulle *tossine protozoarie.* Teichmann e Braun hanno isolato da un sarcosporidio, parassita dei muscoli della pecora, la *sarcocystis tenella*, un veleno, la *sarcocistina* o *sarcosporidina*, ad azione elettiva sul sistema nervoso di vari animali da esperimento e dotato di potere antigeno e di labilità notevole rispetto al calore, come le vere tossine bacteriche. Schilling e Rondoni prima, Uhlenhuth e Seyderhelm poi, hanno ottenuto dal *trypanosoma brucei* un veleno ad azione acuta per i topi, anch'esso probabilmente dotato di potere antigeno. Questi veleni sono costituenti cellulari, sono cioè da considerarsi come corrispondenti alle *endotossine* bacteriche. Ma è molto probabile che almeno alcuni protozoi producano, come resultato di una loro attività secretiva specifica, veleni analoghi alle *esotossine.* Una ragione di ciò è la seguente, che certi parassiti (*piroplasmi*) vivono entro le cellule senza alterare queste, nè mostrare in loro stessi alterazioni, e pure sono evidenti i fenomeni di intossicazione generale o di tessuti lontani.

Vi è certo uno stretto rapporto tra fasi di moltiplicazione dei protozoi e produzione di tossine (*tossine parossistiche*) e da ciò appunto la corrispondenza tra i cicli di vita dei parassiti e la comparsa dei più gravi fenomeni morbosi, come è evidente nei vari tipi di malaria. I fenomeni morbosi provocati dai protozoi possono essere *locali* e *ge-*

nerali. Dei fenomeni locali abbiamo già brevemente trattato a pag. 13. I fenomeni generali consistono principalmente nella febbre, nelle alterazioni del sangue, nelle alterazioni del ricambio.

La febbre si presenta in tutte le infezioni protozoarie e ha spesso un andamento caratteristico. Le tossine, che si originano dai protozoi, e specialmente le tossine parossistiche agiscono sui centri termoregolatori e probabilmente si fissano subito su questi, poichè non si trovano tossine pirogenetiche nel sangue circolante, anche al massimo dell'accesso febbrile.

La loro azione su questi centri dura poco, ovvero vien neutralizzata da anticorpi, poichè nel maggior numero dei casi la febbre permane solo per un breve periodo di tempo e ad essa sussegue una caduta critica della temperatura. Solo in alcune infezioni (tripanosomiasi, piroplasmosi) la febbre può essere continua, corrispondentemente ad un continuo moltiplicarsi dei parassiti.

Le alterazioni del sangue consistono sovra tutto in una grande distruzione dei corpuscoli rossi, sia per azione diretta dei parassiti sugli eritrociti (malaria), sia per veleni emolitici. Nelle tripanosomiasi sembra che sia anche diminuita la rigenerazione dei corpuscoli rossi per alterazione del midollo osseo.

Le alterazioni del ricambio si manifestano anzitutto con un forte dimagramento e poi con tanti altri caratteri, che ci stanno ad indicare uno stato di generale autointossicazione, il quale può giungere fino ad una vera anemia. Compaiono anche fatti degenerativi negli organi parenchimali, disturbi nervosi, disturbi circolatori, edemi.

VI. — Fenomeni immunitari e loro effetti sul decorso delle malattie protozoarie.

Le tossine protozoarie, siano esse extracellulari o i costituenti proteici delle cellule, possono avere funzioni di *antigeni* e generare *anticorpi* nell'organismo animale, e ciò tanto nelle infezioni spontanee o provocate negli esperimenti, quanto in seguito a trattamento con protozoi morti e con i loro estratti. Sono stati studiati anticorpi *agglutinanti*, che immobilizzano e agglomerano i protozoi, e anticorpi *litici* che li uccidono e li disfanno. Con questi anticorpi si possono anche eseguire le reazioni della deviazione del complemento (Landsteiner e Pötzl) e della precipitazione specifica (Mayer).

La produzione degli anticorpi litici, che in genere sussegue poco dopo la comparsa degli anticorpi agglutinanti, è, in ispecie nelle tripanosomiasi e nelle spirillosi, relativamente molto rapida. Nei topi

infetti con gli spirilli della febbre ricorrente questi germi ben presto scompaiono dal sangue. Anche nell'uomo infetto di questa malattia col verificarsi della crisi, si ha una enorme distruzione di spirosomi. Quando questa distruzione comincia, si formano i primi anticorpi e quanto più questi aumentano, tanto più intensa è la citolisi dei protozoi, dimodochè continuamente si accresce lo stimolo antigeno, e la produzione degli anticorpi, come dice Hartmann, si può seguire passo passo nelle spirochetosi dell'uomo, dei ratti e dei polli.

La costatazione del potere antigeno dei costituenti cellulari protozoari ha suggerito l'idea di adoperare i corpi dei protozoi uccisi (tripanosomi) per produrre un'immunità artificiale attiva (Teichmann e Braun, Schilling). Questi tentativi, proseguiti anche da altri autori, per quanto abbiano dato resultati incoraggianti negli animali di laboratorio, non sono usciti ancora dal campo degli esperimenti.

L'immunità verso i protozoi è, come per i bacteri, *congenita* ed *acquisita*. L'immunità congenità è un carattere di razza strettamente specifico e costante. Per molte specie di protozoi si verifica il fatto, che ciascuna di esse può vivere solo su di un ospite di una determinata razza.

L'immunità acquisita ha caratteri al tutto particolari, ed è sul suo speciale comportamento, che si può fondare una spiegazione delle peculiarità che distinguono il decorso delle malattie protozoarie.

Queste malattie, quando non sono rapidamente mortali, hanno un lungo decorso; i parassiti non vengono quasi mai interamente uccisi con i mezzi di difesa naturali (immunitari) dell'organismo, ma restano in uno stato, che si può dire latente, ma con occasionali ricomparse dei fenomeni morbosi gravi (accessi, recidive). Quando gli individui infetti si trovano in questo stato, che può aver tutte le apparenze della salute, essi son tuttavia portatori di parassiti.

Possiamo considerare i seguenti casi in riguardo al decorso e agli esiti delle malattie protozoarie.

a) *Morte dopo un solo attacco acuto.* — Questo esito si riscontra nelle forme malariche gravissime, in certe piroplasmosi degli animali, ecc. La spiegazione è semplice. L'organismo non è in grado di produrre anticorpi sufficienti a moderare lo sviluppo dei parassiti, i quali si accrescono eccessivamente.

b) *Accessi separati da periodi di remissione.* — (Malattie a recidive, remittenti, intermittenti, periodiche). I casi possono essere due e di diversa spiegazione:

1.° Durante l'accesso si svolge una fase riproduttiva del parassita; intanto si formano anticorpi che finiscono con l'uccidere i parassiti che si trovano in questa fase. Si ha così la remissione, durante la

quale si esauriscono gli anticorpi. Ma restano delle forme resistenti, che si chiamano anche *forme residuali;* queste, appena esauriti gli anticorpi, riproducono le forme primitive e compare di nuovo l'accesso. Tale è il caso di certe tripanosomiasi.

2.° Durante il primo accesso si sviluppano vigorosamente i parassiti e in modo parallelo si producono gli anticorpi. Avviene la citolisi, e nuovi antigeni circolano nel sangue, aumentando la reazione immunitaria e così la maggior parte dei parassiti sono distrutti e l'accesso termina. Tale è il caso della febbre ricorrente e di varie tripanosomiasi e piroplasmosi.

Ma ora compare un fatto nuovo nella teoria delle infezioni, quello cioè della *abitudine* o *immunizzazione* dei protozoi di fronte agli anticorpi.

Sembra veramente ormai dimostrato, che certi protozoi possano vivere e riprodursi nel sangue contenente anticorpi, capaci di provocare citolisi su altri stipiti, appartenenti alla stessa specie. Anche in vivo è stato constatato questo che è chiamato *fenomeno paradosso:* cioè che il siero di animali, in preda a grave infezione protozoaria (tripanosomiasi), ha proprietà parassitolitiche per altri stipiti dello stesso protozoo.

Anche di un altro consimile fenomeno crediamo opportuno far parola. Da una scimmia, appena guarita da un primo attacco di febbre ricorrente, si ricava un siero immunizzante. Iniettando insieme questo siero e lo stipite che servì ad infettare la scimmia in un topo, il topo non si ammala. La scimmia può avere poi un secondo attacco; durante questo si raccoglie un secondo stipite che chiameremo *stipite di recidiva.* Iniettandolo in un topo insieme al primo siero, il topo non si salva più dalla malattia. Ciò significa, che il siero capace di distruggere i parassiti del primo stipite, non aveva più azione sui parassiti dello stipite di recidiva o in altre parole che questi parassiti erano divenuti insensibili o immunizzati verso i corrispondenti anticorpi.

Il concetto della abitudine o immunizzazione dei protozoi verso gli anticorpi domina oggi tutta la patogenesi delle malattie protozoarie e di esso si trae partito per spiegare tanti fenomeni sperimentali e clinici, che altrimenti sarebbero incomprensibili.

Per spiegare l'immunità dei protozoi vi è tutta una parte della teoria di Ehrlich, che si basa sui soliti schemi, ma noi non la seguiremo, perchè non consiste in altro, che nel ripetere con nuove parole (*nutriceptori*, *atrepsia*) i dati sperimentali, quali li abbiamo sovra semplicemente esposti. Concluderemo dicendo, che l'immunità della cellula protozoaria deve avvenire negli stessi modi, con cui ha luogo l'immunità delle cellule dei tessuti animali.

c) *Stato di infezione latente.* — Questo è veramente caratteristico per molte infezioni croniche protozoarie (sifilide, malaria, febbre del Texas nei bovini, ecc.), e può durare molti e molti anni. L'individuo è portatore di germi, può ancora infettare altri individui, ma non presenta fenomeni patologici, sembra anzi in uno stato di perfetta salute. All'improvviso però, per cause occasionali diverse (raffreddamenti, strapazzi, disordini alimentari, malattie intercorrenti), può risvegliarsi l'infezione e divenire palese e anche mortale.

Lo stato di infezione latente si spiega come l'equilibrio tra due immunità; l'immunità dell'organismo che produce continuamente anticorpi, i quali moderano lo sviluppo dei parassiti, pur non bastando ad ucciderli tutti, e l'immunità del protozoo, che resiste in parte ai suddetti anticorpi. Le cause occasionali, a cui ora si è accennato, possono rompere questo equilibrio, sospendere la produzione degli anticorpi e lasciar libero il campo ai parassiti.

Che in questo stato l'organismo goda di una certa immunità (non pienamente sufficiente per lo stipite che alberga e che è abituato), è dimostrato in certe malattie dal fatto della impossibilità della *reinfezione* (sifilide, febbre del Texas), perchè questa immunità vale intieramente per nuovi stipiti, che possano essere introdotti e che non sono abituati agli anticorpi prodotti dall'organismo.

La reinfezione è possibile solo, allorchè l'individuo, totalmente guarito, liberatosi da tutti i germi, non è più produttore costante di anticorpi.

L'equilibrio che si stabilisce, nelle infezioni latenti, tra parassiti ed ospite si potrebbe spiegare, secondo Hartmann, anche in un altro modo. Si ammette oggi che ogni cellula protozoaria contenga un *centro o fattore riproduttivo* distinto da un *centro o fattore nutritivo.* Alcune influenze, o sostanze specifiche, possono inattivare permanentemente o temporaneamente il primo e non il secondo fattore e allora la cellula protozoaria seguita a vivere, ma non si riproduce. Un bell'esempio di ciò è stato fornito da Porcelli-Titone, che ha trovato che i raggi ultravioletti non uccidono le leishmanie, ma le rendono incacapaci di moltiplicazione. Lo stesso avverrebbe per i parassiti, che vivono in un individuo con infezione latente, il che non toglie che questi stessi parassiti, *sterili*, possano riacquistare proprietà riproduttive, quando siano trasportati in un altro ospite o quando si producono quei cambiamenti nelle condizioni organiche dell'ospite, le quali cagionano la recidiva.

d) *Guarigione completa* per uccisione di *tutti* i parassiti. Talvolta, sebbene raramente, la guarigione completa può avvenire subito dopo

un primo attacco: nella cosidetta *febbre delle coste* e in alcune *spirochetosi* dei polli e delle oche. Ciò si spiega, ammettendo un'intensa produzione di anticorpi e la mancanza di adattabilità dei parassiti. Altre volte la guarigione completa avviene a poco a poco, dopo molti e ripetuti attacchi, che accrescono la quantità degli anticorpi e diminuiscono sempre più il numero dei parassiti immuni o resistenti. La guarigione completa può essere affrettata o cagionata da un adatto trattamento curativo.

VII. — Chemoterapia nelle infezioni da protozoi.

Poichè i protozoi sono molto sensibili a certi veleni si può, per le malattie protozoarie, raggiungere quel fine, invano tentato per le malattie bacteriche, che consiste nell'uccidere con veleni, usati in dosi terapeutiche, i parassiti, senza alterare le cellule dei nostri tessuti. A questo resultato si è giunti, per via empirica, molto tempo addietro quando non esisteva ancora alcuna conoscenza eziologica positiva sulle malattie infettive. Vogliamo intendere la cura della sifilide con i preparati mercuriali e della malaria con la china. Da quei tempi ben lontani comincia la *chemoterapia*, ma questo nome, usato dall'Ehrlich e dalla sua scuola, vuole oggi indicare la possibilità di usare sostanze medicamentose, che abbiano grande attività tossica per i parassiti (*azione parassitotropa*) e poca per gli organi (*azione organotropa*). Secondo i concetti dell'Ehrlich, queste sostanze dovrebbero avere strutture chimiche da corrispondere e adattarsi ai ricettori dei protoplasmi dei parassiti e non ai ricettori delle cellule dei tessuti. In questo ordine di idee l'Ehrlich giunse alla scoperta del salvarsan (606) e del neosalvarsan.

È necessario però notare che, come i protozoi possono abituarsi agli anticorpi, così possono abituarsi alle sostanze chimiche parassiticide, proprio come avviene negli animali superiori. Se si tratta un animale infetto con tripanosomi, mediante dosi di un composto arsenicale tripanocida, che non bastano a distruggere tutti i parassiti, e se alcuni di questi sfuggono all'azione del rimedio, da questi parassiti residui si sviluppa una nuova generazione, dotata di una certa maggior resistenza al rimedio stesso; ripetendo il trattamento insufficiente per più volte, si può ottenere un ceppo assolutamente insensibile a quel composto. Gli studi di Gonder hanno dimostrato, che questa resistenza acquisita ai medicamenti, si trasmette bensì per lunghe serie di generazioni agame di protozoi; ma pare che l'intervento di un atto fecondativo, come accade per molti protozoi nell'insetto trasmettitore, serva a ricondurre il ceppo protozoario alla normalità, abolendo questa proprietà acquisita e ripristinando la normale sensibilità del protozoo al veleno.

Questi fatti hanno una grande importanza per la cura delle malattie protozoarie. Ehrlich, insiste appunto sulla necessità della così detta *therapia sterilisans magna*, cioè della terapia fatta con dosi tali dei rimedi da distruggere subito d'un colpo tutti i parassiti, in modo che non ne restino dei latenti a dare origine a razze più resistenti rispetto al rimedio stesso e quindi più difficilmente attaccabili dalle dosi successive: il metodo insomma del *frappez vite*, *frappez fort*, in opposizione a quello delle dosi piccole ripetute. Si noti che, come Ehrlich stesso ha dimostrato nelle tripanosi e spirochetosi, la distruzione di numerosi parassiti, mediante interventi chemoterapici, porta ad una brusca messa in circolo di antigeni protozoari e quindi attiva anche la produzione di anticorpi, prima scarsa, dell'organismo: sicchè la chemoterapia, fatta opportunamente, da un lato attacca direttamente i parassiti, dall'altra serve ad elevare le forze di resistenza dell'organismo.

VIII. — Classificazione dei protozoi.

Varie classificazioni dei protozoi sono state formulate, sopratutto sulla base dei criteri morfologici.

Nei trattati si trovano le classificazioni di Bütschli (1910) e di Doflein (1911), ma noi ci limiteremo a riportare qui quella di Hartmann con le modificazioni più recentemente ad essa apportate.

Classificazione di Hartmann e Schilling (1917).

- I Classe: **Sarcodina.**
  - I Sottoclasse: Rhizopoda
    - 1.° *Ardine:* *Amoebina*
    - 2.° » *Testacea*
    - 3.° » *Foraminifera*
  - Sottoclasse: Heliozoa
  - III » Radiolaria
- II Classe: **Mastigophora**
  - I Sottoclasse: Euflagellata
    - 1.° *Ordine:* *Rhizomastigina*
    - 2.° » *Protomonadina*
    - 3.° » *Binucleata*
    - 4.° » *Hypermastigina*
    - 5.° » *Chromomonadina*
    - 6.° » *Chloromonadina*
    - 7.° » *Euglenoidina*
    - 8.° » *Phytomonadina*
  - II Sottoclasse: Dinoflagellata
    - 1.° *Ordine:* *Peridinea*
    - 2.° » *Cystoflagellata*
- III Classe: **Amoebosporidia**
  - I Sottoclasse: Cnidosporidia
    - 1.° *Ordine:* *Myxosporidia*
    - 2.° » *Actinomyxidia*
    - 3.° » *Microsporidia*
  - II Sottoclasse: Acnidosporidia
    - 1.° *Ordine:* *Sarcosporidia*
    - 2.° » *Haplosporidia*
- IV Classe: **Sporozoa**
  - 1.° *Ordine:* *Coccidia*
  - 2.° » *Aggregataria*
  - 3.° » *Gregarinida*
- V Classe: **Infusoria**
  - I Sottoclasse: Ciliata
    - 1.° *Ordine:* *Holotricha*
    - 2.° » *Heterotricha*
    - 3.° » *Hypotricha*
    - 4.° » *Peritricha*
  - II Sottoclasse: Suctoria
- **Appendice: Spirochaetoidea**

Appunti bibliografici.

Si consultino i trattati generali seguenti:

Doflein, *Lehrbuch der Protozoenkunde,* 3.ª ediz-, 1911.

Carazzi, *Parassitologia animale,* Milano, 1913.

Hartmann e Kisskalt, *Praktikum d. Bakteriologie u. Protozoologie,* 2.ª ediz., 1910.

Kolle e Wassermann, *Handb. d. path. Mikroorganismen,* 2.ª ediz, Vi sono molti buoni capitoli su protozoi in generale (Doflein e Koehler), e su i vari protozoi patogeni.

Prowazek, *Handb. d. pathog. Protozoen,* Leipzig, Barth., 1911.

Lustig, *Malattie infettive,* Milano, Secondo volume, 1914.

Castellani e Chalmers, *Manual of trop. Medicine,* London, 2.ª ed., 1913.

Hartmann e Schilling, *Die pathogenen Protozoen,* Berlin, Springer, 1917.

Sulla immunità nelle malattie protozoarie e sulla chemoterapia in generale si vedano i numerosi lavori di Ehrlich e collaboratori, in ispecie il libro di Ehrlich e Hata sulla *Chemoterapia delle spirillosi,* tradotto anche in italiano; ed il capitolo di Ehrlich e Gonder sulla chemoterapia nella 2.ª ediz. del già citato *Handb. d. path. Mikroorg.* di Kolle e Wassermann.

CAPITOLO II.

Sarcodine parassite e patogene.

Nella classe delle *sarcodine* e nella sottoclasse dei *rizopodi,* l'ordine delle *amebe* contiene specie parassitarie e patogene di notevole importanza. L'ordine dei *foraminiferi* ha una sola forma parassita, che abita l'intestino di vari mammiferi e delle lucertole, e che si chiama *chlamidophry enchelys* o *leidenia gemmipara.*

Le *amebe* conducono vita libera nelle acque dolci e salate ovvero sono parassiti che abitano cavità aperte e sovra tutto l'intestino dell'uomo e degli animali. Sono cellule nude, di cui l'ectoplasma ha la caratteristica di emettere *pseudopodi a lembi* o a *clava,* i quali servono come organi di presa e di locomozione.

Hanno in genere, nello stato vegetativo, un solo nucleo, contenente un cariosoma ben sviluppato. Si riproducono per divisione semplice o multipla. Presentano forme diverse, riproduzione sessuata (ologamia, merogamia, autogamia). Si possono coltivare in *coltura impura,* cioè in simbiosi con bacteri.

I. — Amebe parassitiche innocue.

Di queste amebe ha importanza la *entamoeba coli* o *löschia coli* perchè è un ospite frequente ed innocuo dell'intestino dell'uomo ed è

somigliantissima all'ameba della dissenteria di cui or ora tratteremo, e può con essa venir confusa. È di grandezza variabilissima (8-40 μ di diametro) e molto rifrangente: esaminata col tavolino riscaldatore (37°) si vede bene muoversi nelle feci un po' diluite con soluzione fisiologica. La forma è rotonda od ovale, colle deformazioni dovute alla emissione degli pseudopodi. Non è molto ben distinto l'ectoplasma dall'endoplasma. Il nucleo è ben visibile, ha un grosso cariosoma, e granuli di cromatina, aderenti anche alla spessa membrana nucleare. Raramente contiene corpuscoli rossi del sangue. Nell'intestino la *entamoeba coli* si moltiplica per scissione semplice o per schizogonia (otto amebe figlie). Emesse colle feci, la maggior parte delle amebe

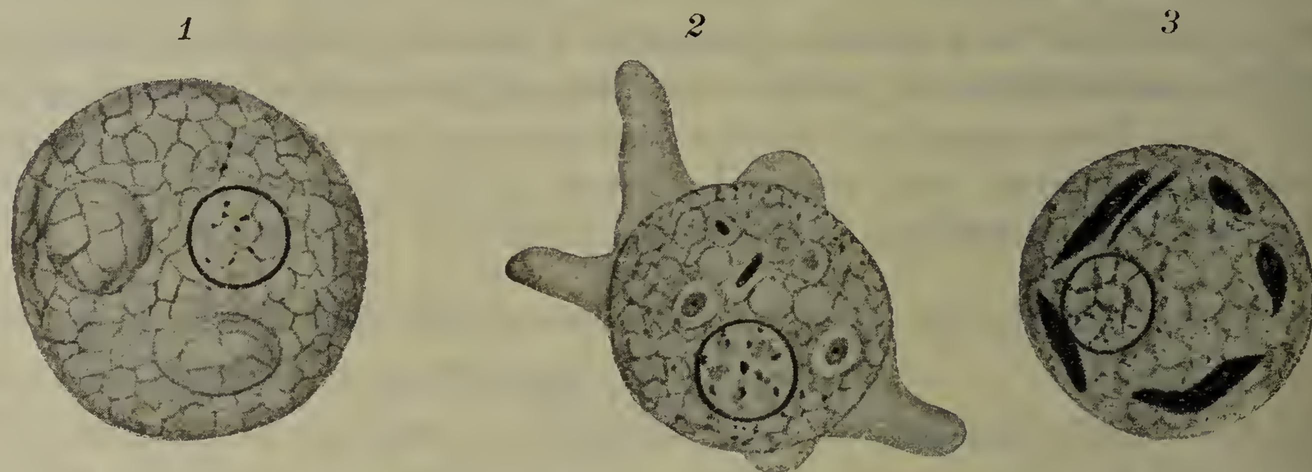


Fig. 108. — *Entamoeba coli* (var. minuta, Elmassian); *1, 2* stadî vegetativi; *3*, forma incistata (da Elmassian). × 200 d.

muoiono, solo alcune si incistano e così provvedono al mantenimento della specie: nelle amebe incistate ha luogo un complicato processo di fecondazione, che è in parte una *autogamia*, in parte una specie di coniugazione paragonabile a quella dei ciliati, cioè una doppia copulazione di nuclei, con formazione di due sincarion, colla differenza che i nuclei derivano tutti da un unico elemento primitivo. Dopo questa complessa forma di fecondazione, sempre entro la ciste, ha luogo un processo di scissione multipla, che conduce alla formazione di otto nuclei, e che si chiama *sporogonia*, appunto perchè *segue* ad un atto fecondativo. Queste cisti ad otto nuclei, altamente caratteristiche, con doppia cuticola, servono alla infezione di nuovi ospiti: ingerite arrivano nel crasso di un altro uomo o di un gatto, ivi si aprono e ne escono otto piccole amebe, che riproducono il ciclo evolutivo.

Altre amebe parassite sono:

l'*entamoeba kartulisi* o *maxillaris* trovata dal Kartulis in Alessandria, dal Flexner in America, da Dudar e Leroy in Francia in ascessi della mandibola;

l'*entamoeba buccalis* (Prowazek) straordinariamente diffusa nell'uomo,

come ospite innocuo. Castellani in questi ultimi tempi ha descritto una forma di stomatiti dovuta ad amebe;

l'*entamoeba urogenitalis* (Baelz);

infine molte altre amebe parassite dei porci, dei buoi, dei gatti, delle scimmie, ecc.

II. — L'Ameba della dissenteria.

La *dissenteria amebica o amebiasi* è una infezione dell'intestino a decorso acuto o cronico, propria dei paesi tropicali e subtropicali. In Europa è comune in Russia, in Rumenia, nella penisola balcanica, nel mezzogiorno d'Italia (Boeri). Nella guerra europea si sono avute epidemie di questa malattia in Francia (Fuchs e Bouchet), nelle fronti sud orientali e specialmente in Macedonia. Ne fu infetto l'esercito inglese della penisola di Gallipoli (Savage e Young). Con le truppe inglesi si ebbe anche la trasmissione di parecchi casi alla nostra fronte. In Francia la dissenteria è divenuta frequente, dopochè le truppe coloniali hanno disseminato largamente le loro cisti amebiche (Ravant e Krolunitzki). La dissenteria amebica somiglia clinicamente alla dissenteria bacillare, ma l'esame delle feci permette subito la diagnosi eziologica. Recentemente sono stati constatati casi frequenti di associazione amebica e bacillare; vi sono anche altre forme dissenteriche somiglianti alla amebica, prodotte da *lamblia*, da *balantidium* e da *spirocheti*.

Il processo morboso consiste in una *colite* e *proctite ulcerosa*, con ulcerazioni irregolari, non localizzate secondo la disposizione delle formazioni linfatiche intestinali, e che possono approfondirsi fino a dare perforazioni o, guarendo, lasciare delle stenosi intestinali. Clinicamente si ha diarrea, con tenesmo penoso e scariche frequentissime mucosanguinolente e con dolori colici; febbre di regola non alta (può anche mancare); nausea e vomito; talora albuminuria, sempre oliguria. L'andamento della malattia può essere acuto, più spesso è subacuto o cronico, con scarsezza di sintomi generali, che sono molto più spiccati nelle forme bacillari, in ispecie in quelle da bacillo tossico di Shiga-Kruse. Nelle forme croniche si ha per mesi od anni diarrea, con feci ricche di muco e striate di sangue, talora alternata con periodi di stipsi e con periodi di esacerbazione anche febbrile. Vi sono casi di poca gravezza, estremamente cronici, che costituiscono un pericolo per la diffusione della malattia (*portatori cronici di amebe*). Il postumo più frequente è l'*ascesso epatico*, unico, grosso; possono aversi stenosi, gangrena intestinale ed altre complicanze mortali.

Nei fiocchi mucosi, di aspetto vitreo, delle deiezioni degli ammalati si ritrovano le amebe.

L'*ameba dissenterica* fu scoperte dal Lösch nel 1875 a Pietroburgo, e perciò è chiamata anche *löschia*. Poi dal Vineck si descrisse una *entamoeba tetragena* e dallo Schaudinn una *entamoeba histolytica*, che da alcuni sono considerate come specie diverse, ma egualmente dissenterogene. Secondo Hartmannn, si tratta di una unica specie e i due nomi suddetti debbono esser considerati come sinonimi.

L'ameba dissenterica si presenta in tre tipi diversi: *forme vegetative, forme durature* e *cisti*.

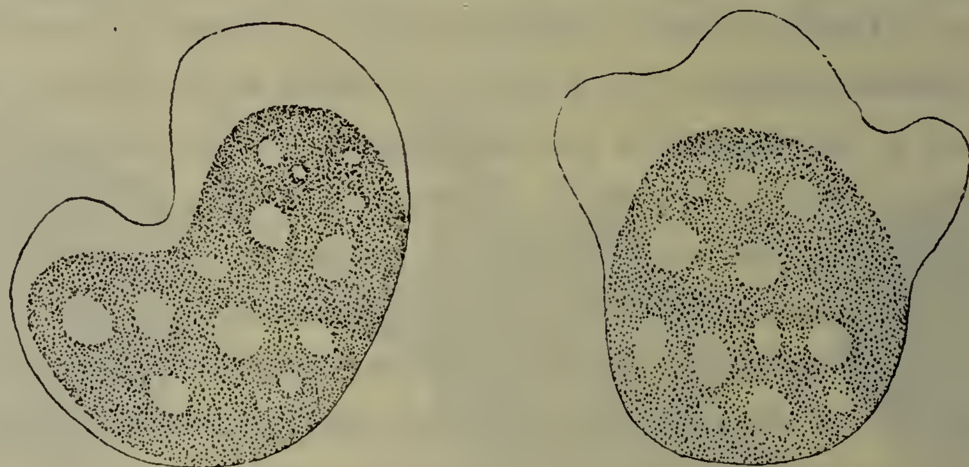


Fig. 109. — *Entamoeba tetragena* Viereck. Due esemplari in moto; è marcatissima la differenza fra l'ectoplasma jalino e l'endoplasma granuloso, con numerosi vacuoli (da Brumpt). × 300.

Le forme vegetative si trovano nei casi recenti di dissenteria. Per osservarle bene, bisogna esaminare le feci freschissime, appena emesse, impedendo il raffreddamento del preparato (Ravant e Krolunitzki). Sono cellule di 20-30 μ di diametro, in cui si apprezza nettamente la distinzione fra endoplasma ed ectoplasma. Presentano vivaci movimenti per pseudopodi. L'entoplasma contiene granuli, bacteri, corpuscoli rossi e altri residui alimentari.

Il nucleo ha 5-6 μ di diametro, con membrana a doppio contorno, con abbondante cromatina, e un cariosoma con centriolo.

La riproduzione avviene per divisione diretta in due o per gemmazione.

Le forme durature (*minuta*) cominciano in genere col diminuire dello stato acuto e col ritorno delle feci solide. Esse sono più piccole (12-20) μ hanno minore differenziazione tra endoplasma ed ectoplasma e pseudopodi non più catatteristici. Possono seguitare a vivere come ospiti innocui per mesi e mesi e da questo stato ritornare nella fase vegetativa e produrre recidiva (Swellengrebel), ovvero possono degenerare, o finalmente produrre cisti.

Le cisti sono pure forme durevoli, che possono trovarsi per mesi e mesi nell'intestino di individui già malati, i quali divengono così portatori. Esse sono cellule rotondeggianti (11-14 μ), che contengono *quattro nuclei*, un corpicciuolo compatto che si chiama *corpo cromidiale* e talvolta un vacuolo. Sono rivestite da una semplice membranella.

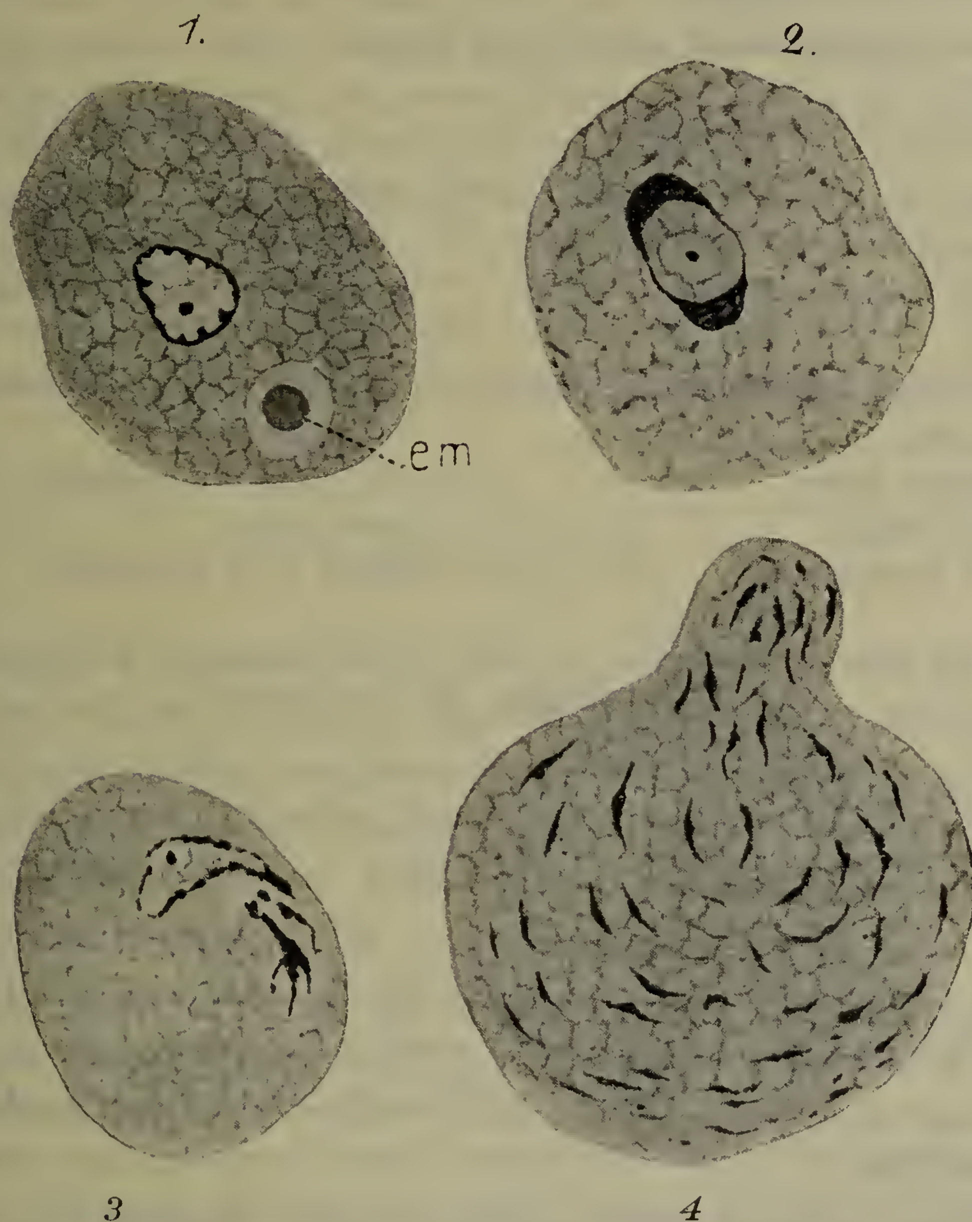


Fig. 110. — *Entamoeba histolytica* Schaudinn; *1, 2,* forme vegetative; *em*, emazia fagocitata; *3, 4,* frammentazione del nucleo, con formazione di cromidii, parte dei quali penetrano nelle gemme o spore (da Hartmann). 280 d.

Le cisti possono vivere solo pochi giorni nelle feci, ma molti mesi nell'acqua. La trasmissione della malattia avviene molto probabilmente con l'acqua, ma può aver luogo anche per contatti con i portatori di cisti. Le cisti, giunte nell'individuo sano, dànno luogo a forme vegetative. La riproduzione delle amebe, oltre che per divisione diretta, avviene anche in altri modi assai complicati e con cicli, che ci sono tuttora sconosciuti.

La diagnosi della dissenteria amebica è molto importante, perchè su essa si fonda la cura, e il dato più valido, quando si sia esclusa la natura bacillare, è il reperto microscopico delle feci. Per questo è

necessario distinguere l'*entamoeba histolytica* dalla forma parassitaria innocua che è l'*entamoeba coli.*

Per tale distinzione si fanno osservazioni a fresco con colorazioni al bleu di metilene e all'eosina (Kuenen e Swellengrebel), o preparati fissati in sublimato e colorati con l'ematossillina. Importantissimo anche è il reperto delle cisti.

I caratteri differenziali principali sono:

entamoeba histolytica	*entamoeba coli*
forme vegetative: distinzione evidente tra ectoplasma ed entoplasma,	forme vegetative: ectoplasma ed endoplasma indistinti,
pseudopodi molto refrangenti ed attivi,	pseudopodi poco refrangenti e poco attivi,
presenza costante di corpuscoli rossi fagocitati,	rara la presenza di corpuscoli rossi fagocitati,
cisti: membrana unica,	cisti: doppia membrana,
quattro nuclei,	otto nuclei,
10-20 μ di diametro,	15-30 μ di diametro.

Si badi di non confondere le cisti dell'*entamoeba histolytica* con le cisti di *lamblia*, che sono più piccole e ovali e con le cisti di *trichomonas* che pure sono più piccole, contengono granuli di glicogeno, che si possono mettere in evidenza col liquido di Lugol, ed hanno un sottile contorno plasmatico.

La *cura* della dissenteria amebica si fa con l'*emetina* e con l'*ipecacuana*, che sono veri veleni specifici per questi protozoi. L'emetina si somministra per via sottocutanea, l'ipecacuana sotto forma di capsule che si sciolgono nell'intestino e non nello stomaco, in modo da evitare l'azione emetica.

La *profilassi* consiste principalmente nell'evitare di bere acqua non bollita e di mangiare verdure crude. Quando la dissenteria si sviluppi in gruppi di persone costrette a vivere insieme, come è successo nelle truppe in guerra, è necessario fare la ricerca dei portatori di cisti o di forme durature e isolarli.

Appunti bibliografici.

Sulle *amebe* e sulla *dissenteria* si vedano i già citati trattati generali. Nel vol. VII della 2.ª ediz. del *Handb. d. pathog. Mikroorg.* di Kolle e Wassermann, c'è un capitolo di Hartmann sulle amebe (morfologia e sistematica) ed uno di Kartulis sulla *dissenteria*, con ricca bibliografia. Si vedano anche i lavori originali di Hartmann sulle *amebe dissenterogene* nell'*Arch. f. Protistenk.*, vol. XVIII (1909) e vol. XXIV (1912), Vallardi.

Si consultino ancora:

Viereck, *Mediz. Klinik*, 1906.

WENYON, *Lancet*, 1908.
CASTELLANI, *Journal of Hyg.*, 1904.
CELLI e FIOCCA, *Annali d'Ig. sperim.*, vol. V, fasc. 2.
RIEGEL, *Arch. f. Schiffs-u. Tropenhyg*, 1918, Vol. XXII n. 13, pag. 217.
WANNER, *Rev. méd de la Suisse Romande*, 1918, Vol. XXXVIII, n. 8.
YORKE, *Trans. Soc. Trop. Med. and. Hyg.*, 1918, vol. XI.
SELLARDS, *Med. Clin. N. Amer.*, 1918, vol. I, pag. 1125.
CUTLER, *Jour. of Path. and Bact.*, 1918, vol. XXII, n. 1.
FIORE e BARTOLINI, *Giorn. di Med. Mil.*, 1918, f. IV, pag. 301.
CASTELLANI, *Ann. di med. nav. e col.*, 1918, anno XXIV, vol. I, fasc. 1, p. 52.
GOBBI, *Dissenteria amebica*, Roma, Bertero, 1916.
RAVANT e KROLUNITZKY, *Presse Méd.*, 17 aprile 1916.
MATHIS e MERCIER, *Presse Méd.*, 22 febbr. 1917.
BOERI, *Malaria*, vol. V.
FUCHS e BOUCHET, *Presse Méd.*, 1917, XXVI, p. 455.
SAVAGE e YOUNG, *Journ. of. the Roy. Army Med. Corps*, 1917, XXIX, p. 249.

CAPITOLO III.

Infezioni da mastigofori.

Nella classe dei *mastigofori* e nella sottoclasse dei *flagellati* si trovano parassiti innocui e un gran numero di protozoi patogeni per l'uomo e per gli animali.

Tra i flagellati troviamo, accanto a forme assai complesse, altre forme che per la presenza di clorofilla e per il tipo del loro ricambio si avvicinano alle alghe (*flagellati olofiti*).

I flagellati sono caratterizzati sopratutto dalla presenza di quegli organuli di movimento, che son detti *flagelli* e che in alcune specie sono organi costanti, in altre compaiono solo in certe fasi del loro sviluppo. Le riproduzione dei flagellati avviene per divisione longitudinale o per molteplici tipi di fecondazione. In questa sottoclasse due ordini sono principalmente da considerarsi dal punto di vista della patologia, l'ordine delle *protomonadine* e l'ordine dei *binucleati*. Di questi ultimi tratteremo qui alcune specie, riserbando i plasmodi al prossimo capitolo.

I. — PROTOMONADINE.

Sono le forme più elementari di flagellati; hanno un corpo sovente metabolo (cioè di forma assai variabile, talvolta con veri movimenti ameboidi), da 1 da 8 ciglia, nucleo unico, per lo più con evidente

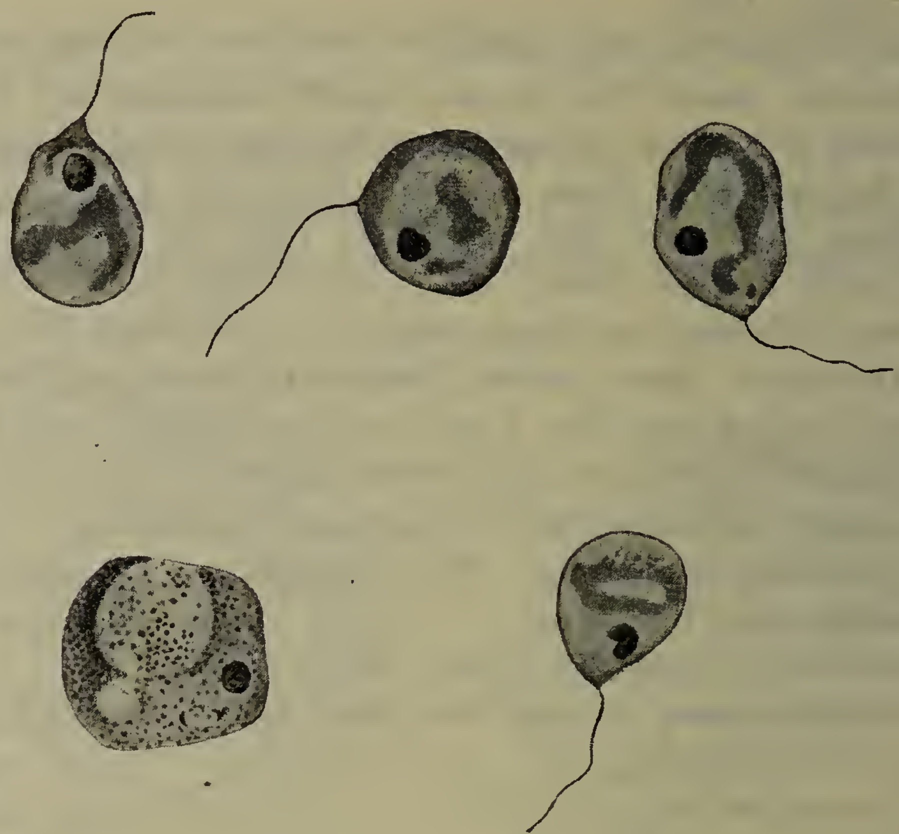


Fig. 111. — *Cercomonas hominis* Davaine: forme flagellate e incistate (Da Castellani e Chalmers).

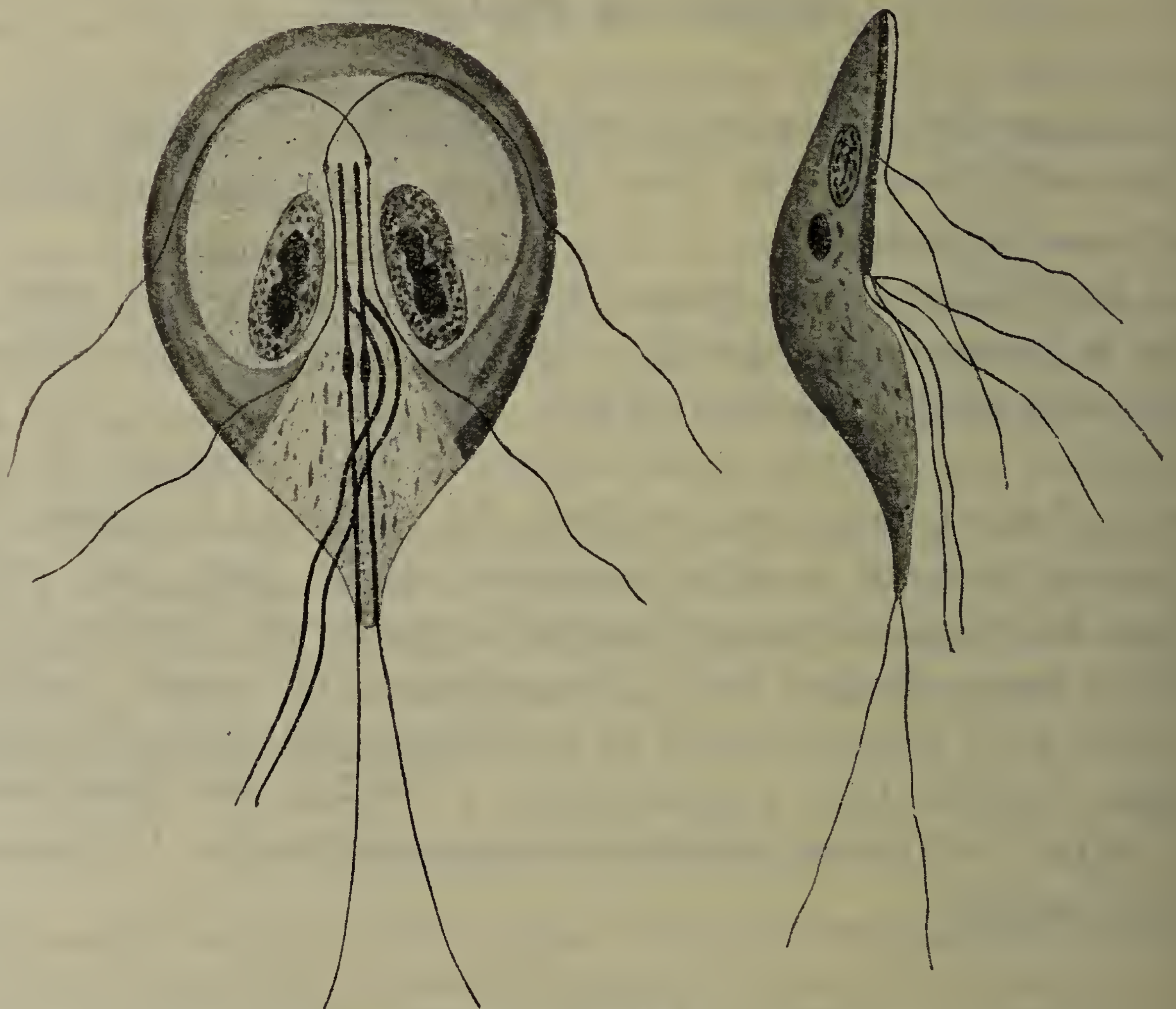


Fig. 112. — *Lamblia intestinalis* vista di fronte e di fianco. Nella figura (a destra) sotto il nucleo è visibile il corpo cromatico (da Wenyon). ⨉ 1500 d.

cariosoma. Il flagello o i flagelli si impiantano su un *corpo basale*, che un *rizoplasto* unisce all'unico nucleo e precisamente al suo corpo cromatico niterno o cariosoma.

Specie parassite più importanti:

1.° *Cercomonas hominis* (Davaine) trovato in feci di sani e diarroici, in focolai di cangrena polmonare, ecc.; rotondo, 8-10 μ di diametro, a flagello unico. Può incistarsi.

2.° *Cercomonas parva*, di forma più allungata, trovato in feci umane da Hartmann e Chagas.

3.° *Cercomonas vaginalis*, trovato da Castellani e Chalmers nella vagina di donne a Ceylon.

4.° *Trichomonas vaginalis* (Donné) piriforme, lungo fra i 10 ed i 20 μ circa; trovasi nella vagina di donne, vergini o no. Ha quattro flagelli, di cui uno fuso in parte del suo decorso con una piega protoplasmatica (membrana ondulante). Non pare patogeno.

5.° *Trichomonas intestinalis* (Leuckart) o *Tr. hominis*, somiglia al precedente, sebbene più piccolo; ha pure quattro flagelli. Si trova nell'intestino e nella bocca. Si descrissero forme incistate, e flagellate. Diversi casi isolati ed epidemici di dissenteria sono stati osservati di recente da Rhomy e Metts e considerati come dipendenti da *trichomonas*.

6.° *Lamblia intestinalis* (Lambl). Si trovano lamblie nell'intestino di vari mammiferi, in ispecie, roditori (*l. muris*) e dell'uomo. Sono a forma come di cucchiaio, con una superficie ventrale incavata, ed una dorsale rilevata; nella superficie ventrale si ha un largo citostoma, circondato da otto flagelli. Esistono spesso due nuclei, con significato però eguale. Vari medici inglesi (Russell, Mills Kennedy, Rosewarm, Fantham) ammettono che certe forme dissenteriche, riscontrate nei soldati inglesi reduci dell'Egitto e dalla provincia di Gallipoli fossero prodotte dalla *lamblia intestinalis*, e che tanto gli ammalati, quanto i convalescenti possano emettere un numero grandissimo di cisti di questi protozoi.

Si trovano anche nello stomaco in casi di ectasia gastrica, di cancro, ecc.

II. — Binucleati.

Quest'ordine comprende veramente forme assai diverse, che però dovrebbero, secondo Hartmann, avere a comune il carattere di presentare, almeno in certi cicli di sviluppo, una binuclearità, nel senso cioè di una differenziazione fra *nucleo vegetativo* o *principale* e *nucleo locomotore* o *chinetonucleo* o *blefaroplasto*. Mentre il primo ha gli attributi e le funzioni solite del nucleo cellulare in genere, il secondo è in rapporto coll'apparato locomotore, cioè col flagello: infatti questo

si inserisce su un corpo basale, il quale mediante una fibrilla (*rizoplasto*) è collegato al blefaroplasto. Secondo Schaudinn, il blefaroplasto deriva per mitosi *eteropola* (cioè con differente ripartizione della cromatina) dal nucleo principale; il corpo basale deriverebbe per una seconda mitosi eteropola dal blefaroplasto; infine il corpo basale si scinderebbe in modo asimmetrico ed uno dei prodotti di divisione si allontanerebbe progressivamente dall'altro: fra i due rimarrebbe teso un filamento, lo scheletro del flagello, il suo filamento assiale, che pertanto sarebbe l'ultimo residuo di quella terza mitosi eteropola e resterebbe collegato col residuale corpo basale, rimasto entro la sostanza del flagello.

I binucleati presentano per lo più una netta alternanza di generazione: ad una fase di moltiplicazione asessuata (*schizogonia*) tiene dietro un processo di fecondazione (*isogamica* o *anisogamica*) e quindi una divisione multipla del prodotto di fecondazione (*sporogonia*). Per lo più nella fase asessuata i binucleati sono ospiti di un vertebrato (spesso emoparassiti); la fecondazione e la schizogonia si compiono in un artropode.

Occorre ricordare che non tutti riconoscono l'autonomia di quest'ordine: Doflein ed altri zoologi seguitano a mettere fra gli sporozoi forme che Hartmann e altri zoologi hanno voluto includere fra i flagellati e precisamente fra i binucleati, non ritenendo come dimostrata in esse la presenza di un blefaroplasto.

Però oggi vari autori (Carazzi, Castellani e Chalmers), anche a scopo didattico, si attengono alla classificazione di Hartmann, che ha il vantaggio di essere pratica e comoda.

Ricorderemo ora alcune famiglie importanti di binucleati:

1.° *Emoprotei.* — La specie principale, molto studiata, è l'*haemoproteus noctuae,* parassita del sangue della civetta (*athene noctua*), che compie il suo ciclo evolutivo nella fase sessuata (fecondazione e sporogonia) nella comune zanzara (*culex*). Questo parassita ha un grande interesse teorico, perchè ha fornito a Schaudinn e ad altri un ottimo materiale di studio per le indagini sugli emoparassiti in genere, sulla loro biologia, sui rapporti filogenetici fra le varie forme. Questo parassita presenta infatti forme tipicamente flagellate, simili a tripanosomi o a forme più semplici di flagellati, sia nell'intestino del *culex*, sia nel sangue della civetta; inoltre, nelle emazie di questa, forme endoglobulari, che ricordano gli emosporidi (v. malaria). Sia fra le forme endoglobulari del sangue della civetta, sia fra le forme libere flagellate dell'intestino della zanzara si afferma una differenziazione sessuale (forme maschili, forme femminili, forme indifferenti).

Si noti che l'*haemoproteus* può coltivarsi nei terreni adatti per i protozoi (agar-sangue, brodo citratato con sangue, ecc.): anche nelle culture pure si sviluppano forme tipicamente flagellate. Dunque l'*haemoproteus* ha da un lato parentele strette coi parassiti a vita endoglobulare nell'ospite vertebrato (*plasmodidae*), dall'altro coi tripanosomi ed altri parassiti a vita libera nel plasma: esso fornisce un buon argomento ad Hartmann per sostenere l'autonomia e l'unicità fondamentale di tutti i binucleati e per includervi anche quelle forme che, come gli emosporidi, ne sembrano più lontane.

2.° *Leucocitozoidi.* — Anche questo è un gruppo di importanza più teorica che pratica: vi appartiene il *leucocytozoon ziemanni*, pure un parassita della sangue della civetta, trasmesso dal *culex* o zanzara comune. Anche nel ciclo di sviluppo di questo parassita vi sono forme endoglobulari (non si sa bene se intraleucocitarie o intraeritrocitiche), forme libere simili e tripanosomi nel plasma della civetta e sopratutto nell'intestino della zanzara: ivi anzi si sviluppano forme allungate, minute, molto simili a spirochete (Schaudinn).

III. — Tripanosomi.

Questa famiglia di binucleati è formata da numerosi rappresentanti, ripartiti nei generi *trypanosoma*, *trypanoplasma*, *endotrypanum*, *schizotrypanum*. Sono tutte forme parassite del sangue, nel cui plasma, vivono liberi: soltanto lo *endotrypanum* ed in certi stadi lo *schizotrypanum* presentano forme endoglobulari. Sono tutti provvisti di uno o, nel caso dei *trypanoplasma*, di due flagelli; il corpo è allungato, presenta lateralmente una membrana ondulante, nel cui margine libero decorre il flagello (o, nel caso dei *trypanoplasma*, uno dei due flagelli), che ad un estremo del parassita si fa libero e sopravanza più o meno l'estremo stesso, che si considera dai più come estremo anteriore.

Il flagello nasce da un ben netto *blefaroplasto* o *chinetonucleo*, il quale sta dietro al nucleo principale. I tripanosomi sono vivamente mobili per mezzo appunto del flagello e della membrana ondulante. Il loro protoplasma contiene granulazioni varie, alcune forse interpretabili come *cromidi*, cioè formate da cromatina.

Esiste una pellicola superficiale o periplasto. Vacuoli sono stati veduti, ma è possibile che siano prodotti artificiali. Pare che nel protoplasma esistano fibrille contrattili o mionemi. È molto discusso quale sia l'estremo anteriore dei tripanosomidi: secondo Prowazcek esso è quello che porta il flagello in rapporto colla membrana ondulante, vale a dire l'unico flagello esistente nei più dei tripanosomidi; l'estremo

posteriore sarebbe quello aflagellato, quello verso cui è spostato il blefaroplasto.

Nel sangue dell'ospite vertebrato avviene una moltiplicazione per scissione longitudinale semplice o (più di rado) multipla; nel processo di scissione si divide prima il blefaroplasto, poi il nucleo somatico, per mitosi, poi tutto il corpo protozoario.

Per molti tripanosomi si è ammessa una differenziazione sessuale fra le forme viventi nel sangue: forme grosse e tozze *femminili*, piccole forme, agili, *maschili*, infine forme *indifferenti*: ciò sarebbe evidente nel *trypanosoma lewisi*, forse anche nel *tr. brucei* ed in altri tripanosomi patogeni; ma per questi ultimi non tutti sono d'accordo, essendovi chi interpreta le pretese forme gametiche come fasi diverse di sviluppo di forme indifferenti. Comunque sia, per certi tripanosomi almeno è accertato uno sviluppo sessuale nell'intestino di insetti trasmettitori, per es. nel pidocchio del ratto (*haematopinus spinulosus*) per il *tr. lewisi*; ed anche per certe specie patogene ormai è accertato, che l'artropode ematofago, che funge da trasmettitore, esercita tale sua funzione non già in via puramente meccanica, ma in quanto il parassita presenta una fase di moltiplicazione sessuata nell'intestino di esso. Esistono insomma per vari tripanosomi condizioni di sviluppo analoghe a quelle del parassita malarigeno. Sicchè, se anche morfologicamente i gameti nel sangue non sono differenziati, essi vi devono esistere (*isogameti*) ed essere pronti all'atto della fecondazione, che si svolge nell'organismo dell'insetto succhiatore di sangue.

I tripanosomidi in genere sono tipici parassiti del sangue e dei liquidi organici; raramente penetrano nei tessuti solidi. Alcuni non sono patogeni o lo sono in lieve grado; altri lo sono e gravemente. Noi ci occuperemo brevemente dei principali tripanosomi patogeni, compresi nel genere *trypanosoma* e *schizotrypanum*.

I tripanoplasmi sono parassiti di pesci; l'*endotrypanum* vive nelle emazie di un tardigrado; essi non hanno per noi importanza.

Le malattie da tripanosomi (*tripanosi* o *tripanosomiasi*) sono caratterizzate da febbre, tumore splenico, tumefazione delle ghiandole linfatiche, anemia, edema e versamenti sierosi. Negli organi esiste una spiccata reazione macrofagica (Sauerbeck, Rondoni e Rietti); fungono da macrofagi cellule endoteliali, mononucleati del sangue, splenociti, epiteli degli alveoli polmonari, le cellule di Kupfer nel fegato. Nei liquidi organici compaiono proprietà agglutinanti (agglomerazione dei tripanosomi) e litiche per i tripanosomi agenti causali della infezione e spesso per forme affini.

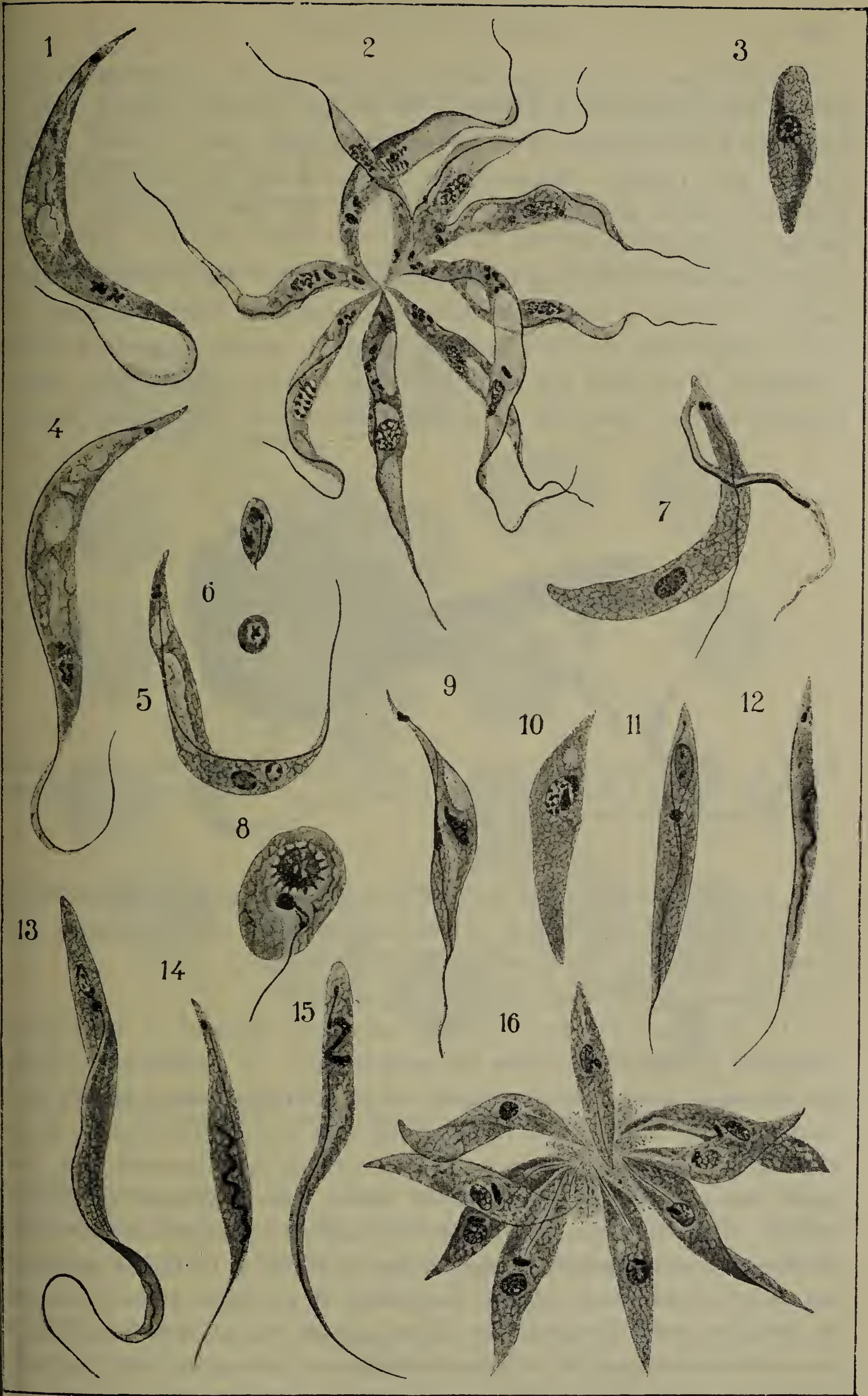


Fig. 113. — *Trypanosoma lewisi* Kent: **1**, al 7.° giorno dopo l'infezione sperimentale; **2**, agglomerazione dopo 24 ore; 3, oocinete; 4, divisione del cariosoma; 5, una fase di riproduzione nell'*haematopinus*; **6**, forme involutive; 7, coniugazione dei due gameti; 8, differenzazione del tripanosoma dopo la coniugazione 9, fase di coniugazione che segue quella del n. 7; **10**, segue la fase 8; **11**, ancora più avanzata; 12, microgamete maturo; **13**, forma libera nell'intestino del pidocchio; **14** e **15**, fasi di sviluppo del microgamete; **16**, moltiplicazione a rosetta nell'intestino del pidocchio (da Prowazek). × 2500 d.

La milza pare abbia importanza notevole per la produzione di anticorpi litici (Rondoni e Goretti). Nel sangue si ha di regola mononucleosi; i tripanosomi vi si trovano in numero vario, spesso scompaiono per qualche tempo (crisi tripanolitiche), per poi riapparire, avendo in tal caso acquistato una specie di immunizzazione verso gli anticorpi del siero.

Le ricerche di Schilling e Rondoni, quelle di Uhlenhuth e Seyderhelm tendono a fare ammettere la presenza di *veleni* nel corpo di certi tripanosomi: ciò servirebbe a spiegare, almeno in parte, l'azione patogena. È un fatto che negli organi si trovano sempre fatti degenerativi diversi, che male si spiegherebbero colla pura azione mecca-

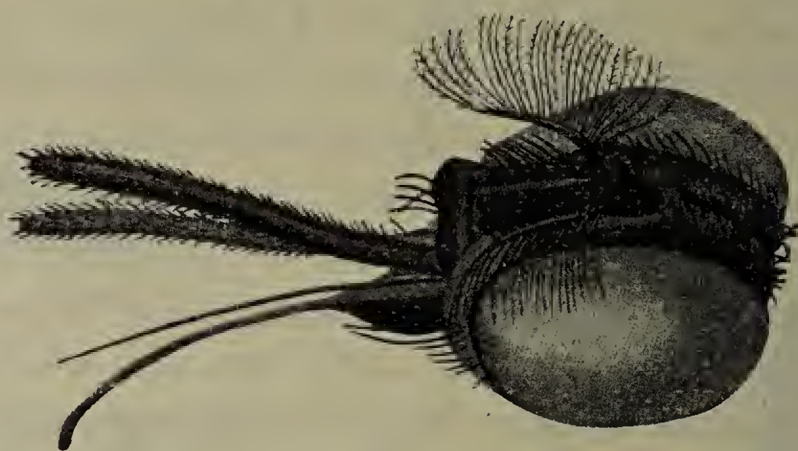


Fig. 114. — *Glossina palpalis.* Testa con i due lunghi e vistosi palpi; sotto questi l'esile labrum, e ancora più sotto il labium, nel quale è rimasta nascosta l'ipofaringe (da Carazzi). × 15 d.

nica o colla sottrazione di materiali nutritivi da parte dei germi, tanto più che dette lesioni, specie nel sistema nervoso, possono essere nettamente sistematizzate (Spielmeyer, Mott, Goretti).

Ricordiamo le seguenti forme di tripanosomi:

1.° *Trypanosoma lewisi* (Kent), parassita innocuo o lievemente patogeno del ratto. Presenta nel sangue fatti di scissione multipla per cui si originano caratteristiche *rosette* di tripanosomi, da non confondersi con quelle che si formano per una specie di fenomeno di agglutinazione (*agglomerazione*), sotto l'azione di sieri immuni. Ha per ospite intermedio un pidocchio del ratto, l'*haematopinus spinulosus* nel cui tubo digerente si è studiata e seguita la fecondazione, la formazione di un oochinete o zigote, che si sviluppa in tipico tripanosoma; ivi si osservano anche, come stadi di sviluppo, forme così dette di *crithidia*, cioè di binucleati più elementari, con blefaroplasto avanti al nucleo e rudimentale o assente membrana ondulante, quali esistono anche come forme autonome (parassiti intestinali di vari insetti). È coltivabile nel terreno di Novy-Mac Neal (agar-sangue) e cresce nel-

l'acqua di condensazione, presentando quelle forme elementari di *crithidia*, che si vedono anche nel pidocchio, spesso riunite in *rosette* col flagello verso il centro.

2.° *Tr. brucei*, Plimmer e Bradford. Produce una grave infezione dei cavalli, dei buoi, degli ovini e d'altri animali domestici, in Africa, detta *nagana* o *ngana*, con febbre, anemia, splenomegalia, dimagra-

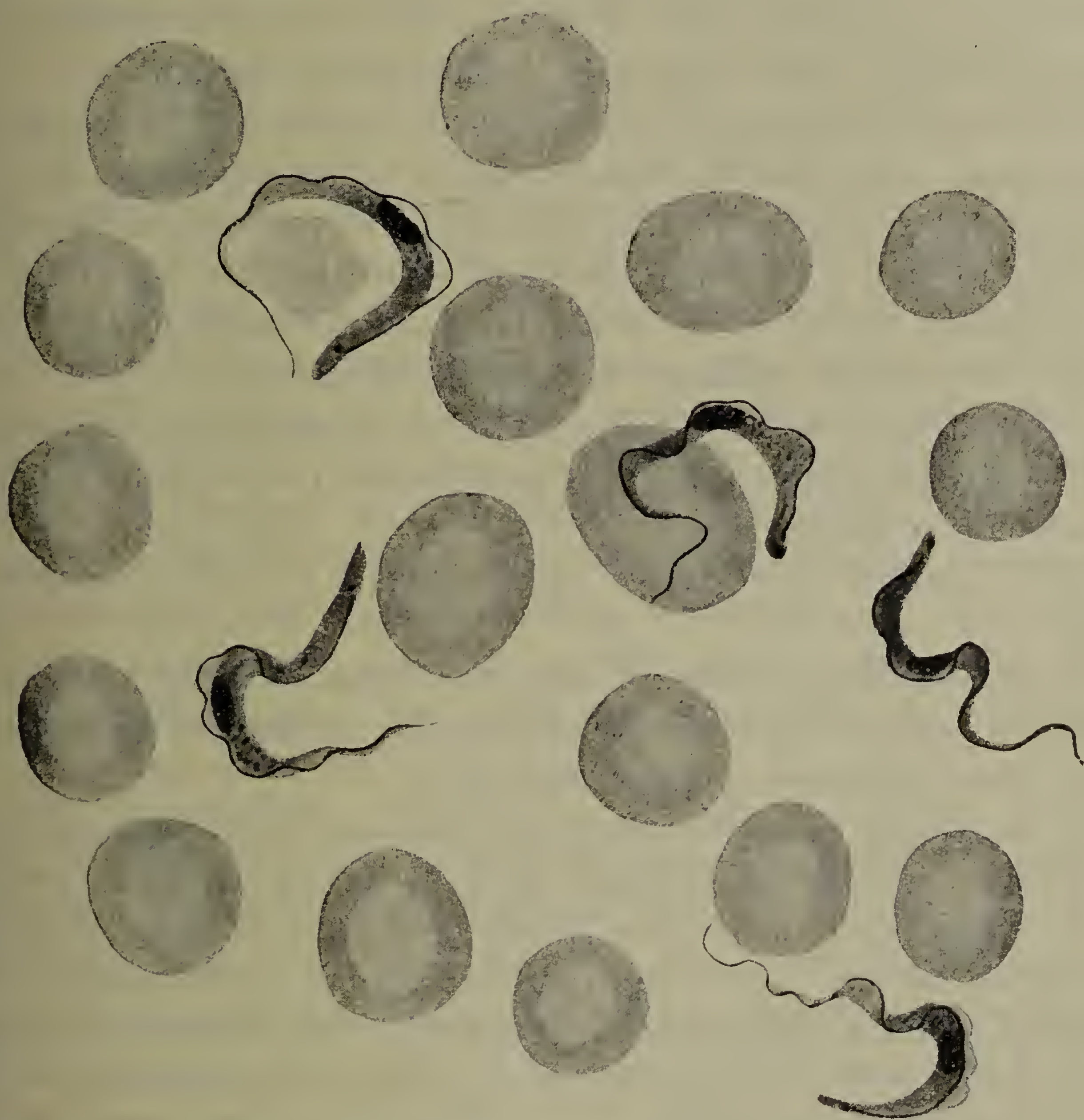


Fig. 115. — *Trypanosoma gambiense* Dutton. (Da un preparato per strisciamento del sangue di cavia infettata (da Carazzi). × 1880 d.

mento enorme, edema (per lo più ai genitali, all'addome, agli arti), fatti oculari gravi; è una delle tripanosomiasi più studiate. Anche sperimentalmente si infettano, oltre i grossi mammiferi suddetti, cani, gatti, topi, ratti, cavie, conigli. Nei topi e ratti l'infezione è acuta e decorre in pochi giorni; negli altri animali subacuta, decorre in poche settimane, sempre seguita da morte. Il parassita è coltivabile con difficoltà.

L'infezione naturale è trasmessa mediante la puntura di una mosca, la *glossina morsitans* o *mosca tsè-tsè:* infatti la sua distribuzione geo-

grafica coincide con quella della mosca in parola: questo insetto punge gli animali ammalati o quei mammiferi selvaggi i quali, pur senza presentare essi stessi sintomi morbosi avvertibili, contengono il *tr. brucei* in circolo, fungendo come da *portatori di parassiti* o depositi del virus; così si infetta ed è nel suo organismo che il parassita va incontro ad un processo di moltiplicazione sessuata (Kleine), dopo il quale, circa in capo a due settimane, la puntura della mosca è capace di infettare un animale sano. Pare che, oltre la *gl. morsitans*, altre specie di glossine siano capaci di trasmettere il nagana.

Si sono fatti, specialmente contro questa tripanosi, vari tentativi di chemoterapia (arsenofenilglicina, atoxil) e di vaccinazione con vaccini preparati mediante tripanosomi uccisi o avirulentati in vario modo (Schilling, Braun e Teichman, Rondoni e Goretti, ecc.); ma in pratica le applicazioni furono scarse e per ora poco incoraggianti, ad onta di qualche più o meno brillante risultato di laboratorio.

3.° *Tr. dimorphon* (Laveran e Mesnilt). Produce una tripanosi dei cavalli nel Senegambia; nel sangue si vedono forme grosse e piccole; pare trasmesso da glossine.

4.° *Tr. pecaudi.* — Produce una tripanosi di buoi e cavalli in Africa.

5.° *Tr. congolense* (Broden). Ha brevissimo flagello libero o ne manca; fu trovato nella pecora ed in altri mammiferi domestici in Africa. Pare trasmesso dalla *gl. morsitans.*

6.° *Tr. evansi* (Steel). Produce una tripanosi nei cavalli nelle Indie Inglesi, detta *surra*, che somiglia assai al nagana. È meno patogeno del *tr. brucei* per i buoi. Come questo, dà una infezione acutissima di laboratorio, nei topi e ratti. È difficilmente coltivabile. Pare trasmesso in condizioni naturali da *tabanus* e da *stomoxis*, ma non si riconoscono fasi di sviluppo sessuato, e forse la trasmissione avviene in via puramente meccanica.

7.° *Tr. equinum* (Voges). Produce una tripanosi dei cavalli nell'America del Sud: il *mal de eaderas*, che pare trasmesso pure da qualche specie di mosca. Il parassita è caratterizzato da particolare piccolezza del blefaroplasto; per il suo potere patogeno sugli animali di laboratorio somiglia al *tr. brucei* ed al *tr. evansi.*

8.° *Tr. hippicum* (Darling). Produce la *murrina* dei cavalli nel Panama.

9.° *Tr. equiperdum* (Doflein). È l'agente eziologico della *durina* o *mal del coito,* malattia dei cavalli, diffusa in Spagna, in Turchia, in qualche regione della Russia e della Germania orientale e anche da noi; inoltre si trova in qualche paese extraeuropeo, in Asia, in America, ecc.

La *durina* o *mal del coito* non viene, come le altre tripanosi, trasmessa mediante punture di insetti ematofagi, ma bensì per contagio diretto e precisamente all'atto del coito, come la sifilide umana. La malattia somiglia, anche per il decorso, alla sifilide: si hanno dapprima dei fenomeni iniziali nelle regioni genitali (edemi, infiltrazioni, ulcerazioni); quindi in un secondo stadio delle *placche*, che appaiono in varie regioni del corpo, e sono come zone rilevate, a limite netto, di consistenza pastosa, di forma rotondeggiante; infine abbiamo in un terzo stadio anemia grave, fino a vero stato cachettico, e paralisi, che cominciano per lo più dagli arti posteriori. La malattia dura in media 6-12 mesi e termina colla morte.

Dal lato anatomo-patologico sono specialmente importanti le lesioni del sistema nervoso (gravi fatti di rammollimento e degenerazione diffusa nel midollo spinale; fatti neuritici). L'agente specifico, il *tr. equiperdum,* somiglia molto al *tr. brucei;* esso è patogeno per i cani, per i topi, per i ratti. Nei conigli specialmente si ha una assai tipica forma di infezione. Però in qualche epidemia questo tripanosoma non sppare patogeno per gli animali da esperimento.

10.° *Tr. theileri.* — Sono grossi tripanosomi trovati nel sangue dei bovini di vari paesi (anche europei), probabilmente non patogeni; possono essere lunghi fino a 70 μ. Non sono trasmissibili ad altre specie animali. Sembra che siano, col *tr. lewisi,* fra i tripanosomi più facilmente coltivabili.

11.° *Tr. gambiense* (Dutton). — È l'agente specifico della così detta *malattia del sonno;* visto da Dutton nel 1901 nel sangue dei malati e nel 1903 da Castellani nel liquido cerebrospinale. La malattia del sonno, o tripanosomiasi umana africana, si trova nelle valli del Senegal, del Niger, del Nilo superiore, del Congo e degli affluenti diversi di questi fiumi: cioè nell'Africa centrale ed occidentale specialmente. Essa offre vari stadi: in un primo *periodo di latenza* si osserva solo una tumefazione di vari gruppi ghiandolari, specialmente dei cervicali; poscia l'ammalato (per lo più negri) comincia a dimagrare, si anemizza, presenta febbri remittenti o intermittenti senza alcuna regolarità, frequenza del polso e del respiro anche nei periodi afebbrili, edemi fugaci (arti inferiori, palpebre), eritemi ed altre forme eruttive (*tripanidi* di Thiroux), esse pure assai fugaci. È questo quel periodo che veniva detto della *febbre da tripanosomi* ed era ritenuto come diverso dalla malattia del sonno, di cui non è che lo stadio precoce, durante cui il *tr. gambiense* si trova sopratutto nel sangue e nel succo delle ghiandole linfatiche tumefatte. Infine si arriva allo stadio di malattia del sonno propriamente detta,

quello dei *sintomi nervosi:* il quadro clinico è dominato da fenomeni depressivi gravi, con grave sonnolenza, fino al vero sopore ed al coma, e da ciò il nome della malattia. Nell'insieme la malattia del sonno nel periodo terminale somiglia molto alla paralisi progressiva: tremori, attacchi paralitici, fenomeni convulsivi, linguaggio inceppato fino alla vera anartria, esagerazione dei riflessi patellari, indebolimento mentale grave fino a vera demenza, talora con idee di grandezza come nel tipico paralitico. I tripanosomi si trovano, durante questo stadio di malattia del sonno in senso stretto o stadio terminale, nel liquido cerebro-spinale, come dimostrò per il primo A. Castellani. La malattia dura in tutto mesi od anni, spesso presenta remissioni e recidive, specie nei primi stadi. Esistono forme lievi, latenti, in soggetti che albergano i parassiti, presentando pochi o punti sintomi (*portatori del virus*).

La somiglianza fra malattia del sonno e paralisi progressiva si ritrova, oltre che dal lato clinico, anche dal punto di vista anatomico, come Mott, Spielmeyer ed altri hanno dimostrato: nel sistema nervoso centrale si hanno gravi fatti degenerativi ed infiammattori, colla differenza che i primi predominano e sono i primitivi nella paralisi progressiva, i secondi predominano e sono primitivi nella tripanosomiasi. La malattia è curabile nei primi periodi (atoxil ed altri preparati arsenicali, tartaro stibiato); arrivata al periodo della sonnolenza è irrimediabilmente fatale.

Il *tr. gambiense* è morfologicamente simile al *tr. brucei;* se ne differenzia sopratutto per il suo spiccato potere patogeno per l'uomo e per la minore patogenicità per vari animali di laboratorio (topi, ratti, conigli, cavie); ma ci son gran differenze fra ceppo e ceppo. È sempre patogeno per le scimmie. Questo parassita è trasmesso in natura da mosche del genere *glossina palpalis*, nel cui tubo digerente i parassiti si moltiplicano e presentano un vero ciclo sessuale con fase gametica (Kleine e Taute). Dall'intestino della mosca pare che il parassita, uscito dalla fase di moltiplicazione sessuale, si raccolga nelle ghiandole salivari dell'insetto, per arrivare di qui poi, all'atto della puntura, in un organismo sano (uomo). Oltre all'uomo ammalato o in stato di infezione latente (portatori) è incerto se ci siano altri serbatoi del virus, da cui le glossine potrebbero attingere l'infezione: Bruce ed altri hanno supposto le antilopi ed altri mammiferi selvaggi capaci di albergare nel loro sangue il *tr. gambiense.*

12.° *Tr. rhodesiense.* — È un tripanosoma trovato nella Rodesia, in casi di tripanosomiasi clinicamente simili alle forme più gravi di malattia del sonno; ma differisce un po' dal *tr. gambiense*, perchè

è più attivamente patogeno per gli animali, specialmente capre e pecore, e sopratutto perchè negli animali offre particolari forme tozze, a nucleo spostate fortemente indietro, talora dietro allo stesso blefaroplasto. Oggi si tende dunque a considerare questa specie come diversa dalla precedente; anche la trasmissione naturale avviene non



Fig. 116. — 1, *Glossina palpalis*; 2. *G. morsitans*. La croce indica le dimensioni vere (da Carazzi).

già per opera della *gl. palpalis*, ma della *gl. morsitans*, tanto è vero che nelle regioni della Rodesia, ove esiste questa infezione, non esiste la *gl. palpalis*, bensì la *gl. morsitans*.

13.° *Schizotrypanum cruzi* (Chagas). — Questo parassita, pur appartenendo alla famiglia dei tripanosomidi, costituisce un genere a parte, che però ha grandi analogie col genere tripanosoma. Esso fu scoperto nel 1907 al Brasile da Chagas, il quale ben tosto stabilì, che esso è l'agente eziologico di una *tripanosomiasi brasiliana dell'uomo* o

tripanosomiasi di Minas. La malattia nella forma acuta colpisce i bambini piccoli a prevalenza, i quali o muoiono o passano nella forma cronica; dà febbre irregolare, splenomegalia, aumento di volume del fegato, tumefazione della tiroide. Nella forma cronica (giovinetti e bambini) si hanno vari tipi: forme nervose, cardiache, sopratuttò frequente a Minas ed in altre regioni, la forma detta *pseudomixematosa* con gozzo e fatti di disfunzione od ipofunzione tiroidea: si può dire che questa malattia brasiliana è il primo esempio di un *gozzo ad eziologia sicuramente infettiva.*



Fig. 117. — *Trypanosoma Cruzi* (Chagas). Una cellula endoteliale del polmone di cavia infetta (da Hartmann). × 2500 d.

L'agente eziologico si trova nel sangue dell'uomo e degli animali cui fu sperimentalmente inoculato (scimmia, cavia) sotto forma di tipico tripanosoma libero; inoltre nel sangue della cavia si hanno *forme endoglobulari*, nelle emazie. Questo parassita offre poi delle tipiche forme di *schizogonia:* una nei polmoni della cavia, 5-6 giorni dopo l'infezione sperimentale, per cui nel lume dei capillari un tripanosoma si arrotonda e si incista e nel suo interno si formano otto schizonti che si liberano, invadono nuove emazie, ivi si evolvono a forme tripanosomiche adulte eppoi si fanno libere nel plasma. Un'altra forma di schizogonia si vede entro cellule di organi diversi (in cellule endoteliali, in cellule del miocardio, in cellule del midollo osseo, nei muscoli lisci e striati, in cellule connettivali del sottocutaneo, ecc.): si formano ivi ammassi di forme rotondeggianti, senza flagello, con nucleo e blefaroplasto ravvicinati, le quali richiamano molto l'aspetto delle leishmanie.

L'agente trasmettitore di questa tripanosi è una grossa cimice, il *conorhinus megistus*, che vive nelle pareti screpolate delle capanne degli indigeni; pare che lo *schizotrypanum* abbia in questi artropodi un ciclo di sviluppo. Il parassita è coltivabile.

IV. — Erpetomonadi.

Questa famiglia di binucleati racchiude forme che possono offrire con facilità stadi aflagellati, immobili; negli stadi e nelle forme flagell ate, il flagello è unico, *senza o con rudimentale membrana ondulante,*

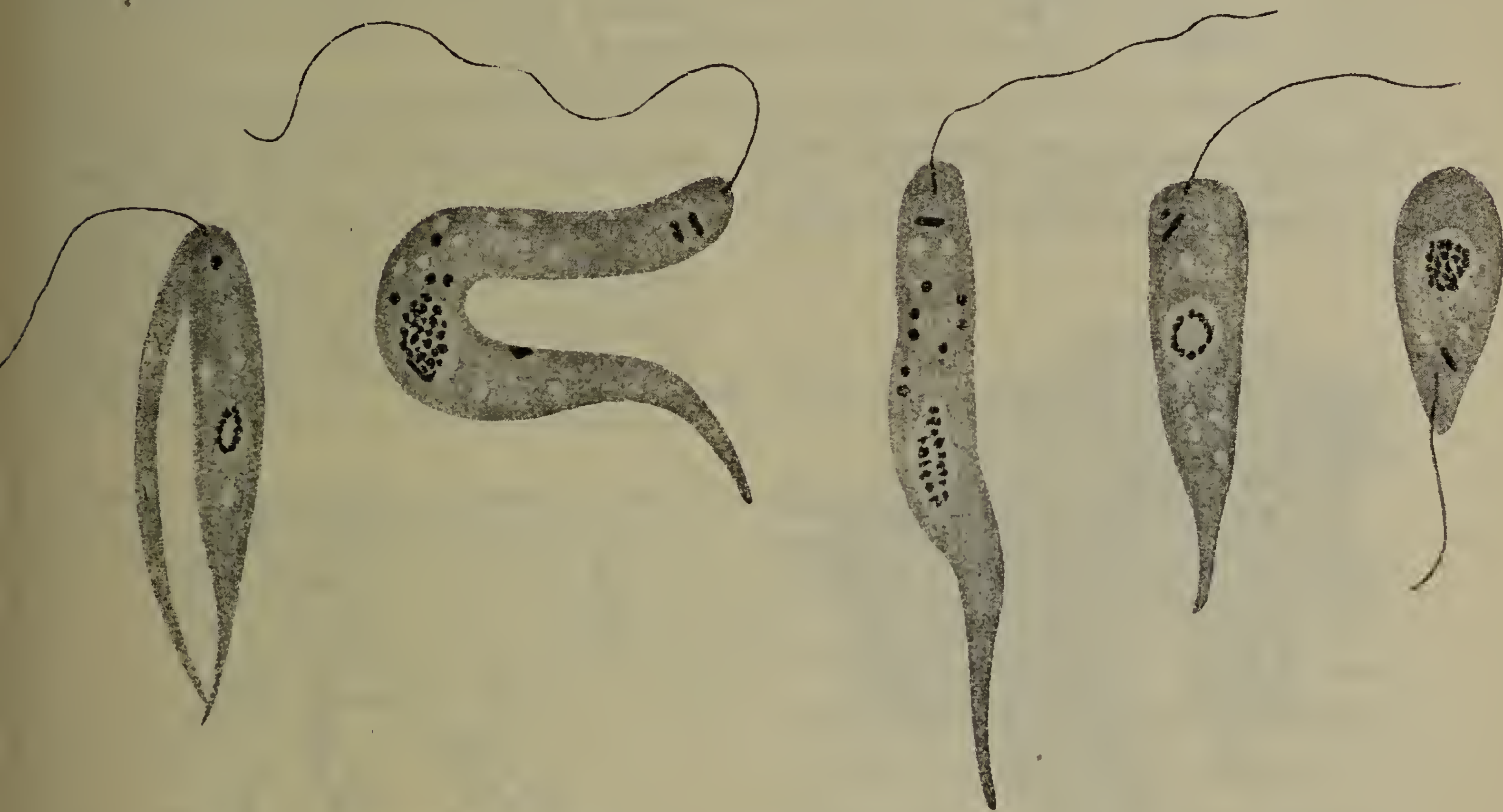


Fig. 118. — *Leishmania donovani*; forme flagellate ottenute da colture su sangue della milza citratato (da Leishman). × 3000 d.

ed il blefaroplasto suole essere *avanti* al nucleo, non spostato indietro quale era nei tripanosomidi.

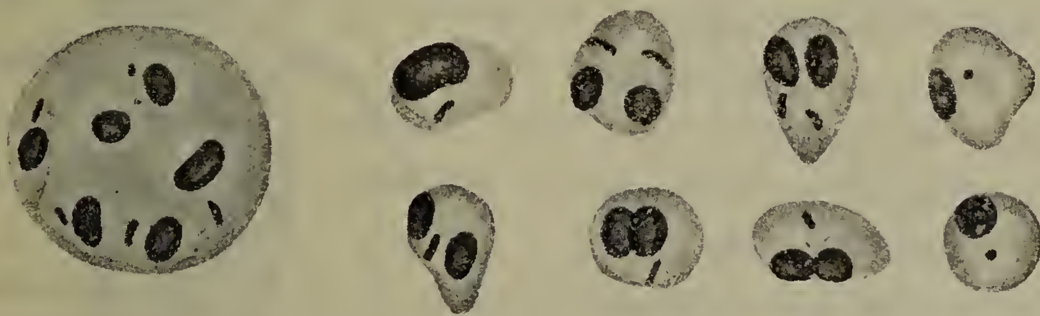


Fig. 119. — *Leishmania donovani*; parassiti in divisione. Da preparati per strisciamento della milza e del midollo (da Leishman). × 300 d.

I cicli evolutivi sono poco noti, sopratutto nelle fasi sessuate o sporogoniche. Questi *herpetomonidae* offrono talora grandi analogie coi rappresentanti della famiglia seguente (*plasmodidae* o *emosporidi*), con cui vennero in parte confusi.

Ritroviamo qui i generi *herpetomonas*, *leptomonas*, parassiti del

tubo digerente di vari insetti; il *toxoplasma cuniculi* descritto da Dionisi, un parassita endoglobulare del pipistrello. Secondo Carazzi andrebbe riferito al genere *achromaticus* anche un parassita endoglobulare, scoperto da Hoefer in una donna ammalata di una forma morbosa simile alla malaria; Hoefer però vorrebbe metterlo fra le babesie.

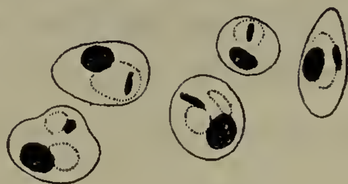


Fig. 120. — *Leishmania donovani;* da un preparato della milza in un caso di *kala-azar* (da Manson). × 0500 d.

I due generi più importanti sono il genere *leishmania* ed il genere *babesia* o *piroplasma*. Questi due gruppi di protozoi, le leishmanie ed i piroplasmi o babesie, sono gli agenti eziologici delle affezioni dette *leishmaniosi* e *piroplasmosi* o *babesiosi*.

1. *Leishmanie.* — Sono parassiti che si trovano per lo più a sede intracellulare nei tessuti (nelle cellule endoteliali, negli splenociti) o, più di rado, nel sangue (leucociti). Sono di forma ovale o rotonda, con blefaroplasto e nucleo ben evidenti; però non posseggono flagello fino a tanto che si trovano nell'organimo parassitato. Soltanto nelle culture, quando il parassita è coltivabile, compaiono forme flagellate tipiche (forme simili a *leptomonas* e a *crithidia*); forse anche forme flagellate si sviluppano nell'organismo degli artropodi trasmettitori. Si noti la gran somiglianza fra le forme culturali delle leishmanie e quelle di certi tripanosomi (*tr. lewisi*).

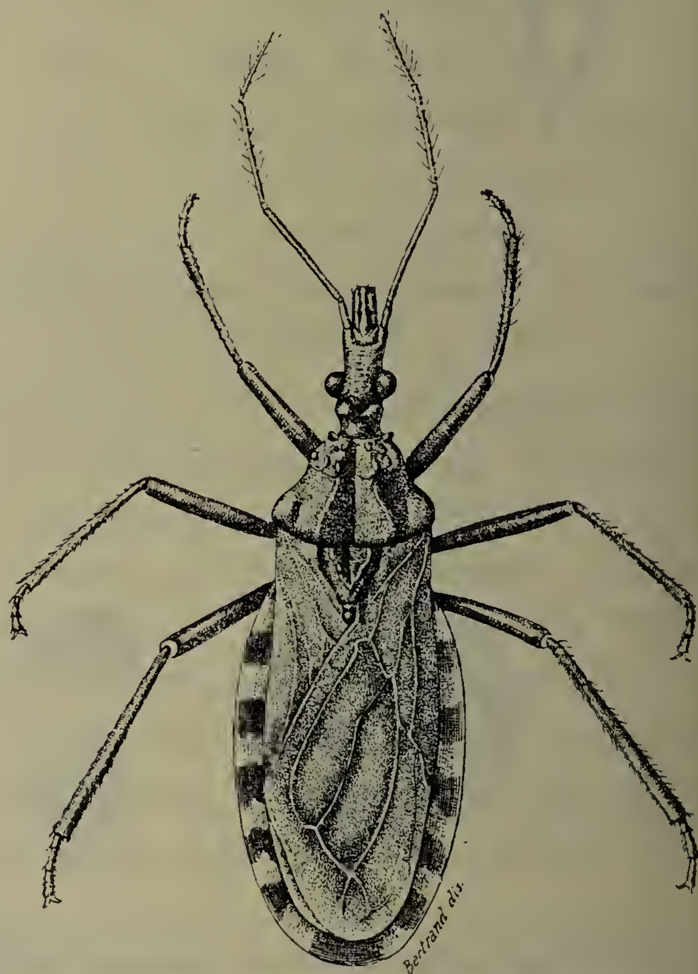


Fig. 121. — *Conorhinus megistus* ad. (da Carazzi). × 2,5 d.

Citiamo le tre specie patogene note:

la *leishmania donovani*, la *leishmania infantum*, la *leishmania tropica*. Le prime due dànno gravi e per lo più mortali malattie generali; la terza dà un'affezione cutanea locale.

La *leishmania donovani* (Laveran e Mesnil), è l'agente specifico della malattia detta *kala-azar indiano* o *dum-dum* o *splenomegalia tropicale:* malattia delle Indie, China, Arabia, Sudan. La *l. infantum* è l'agente specifico del così detto *kala-azar infantile* o *anemia splenica infantile da leishmanie*, malattia diffusa in tutto il bacino del Mediterraneo. Fu Pianese che per il primo dimostrò che certe forme, fino allora oscure di anemia splenica infantile, non erano altro che leishmaniosi, e dopo lui Nicolle, Gabbi, Jemma e molti altri hanno scoperto numerosi altri casi di *kala-azar infantile* in Tunisia, in Sicilia, nell'Italia meridionale. Secondo Gabbi il *ponos* di Grecia non è altro che *kala-azar infantile.*

Le due forme di *kala-azar*, la indiana e la infantile, sono malattie acute o croniche, consistenti in grave anemia, con febbri irregolari, tendenza ad emorragie, notevole splenomegalia, spesso anche epato-

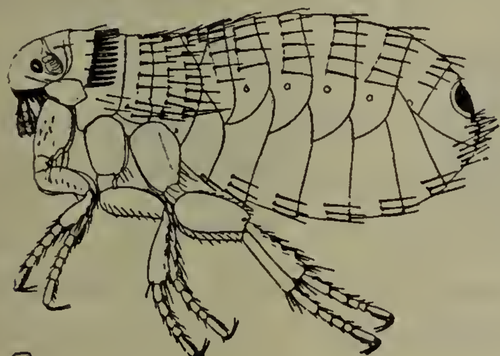


Fig. 122. — *Ctenocephalus canis* o *P. serraticeps*, ♀ ad. (da Manson). × 10 d.



Fig. 123. — *Ctenocephalus canis* o *P. serraticeps*, ♀; testa e torace; si vedono i due pettini caratteristici del genere (da Carazzi). × 100 d.

megalia, per lo più con esito letale. Spesso, a prevalenza nella forma indiana, che colpisce più gli adulti, si hanno manifestazioni cutanee e mucose, come emorragie, eruzioni, fatti cangrenosi: caratteristica la ulcerazione diffusa della mucosa orale negli indiani ammalati: spesso esiste un abbrunimento speciale della cute (*kala-azar* vuol dire malattia nera). Non rari i sintomi a carico dell'intestino (forme dissentero-simili). Nel sangue si ha diminuzione dell'emoglobina e del numero delle emazie; leucopenia a carico dei polinucleati. La diagnosi si fa per lo più colla puntura splenica, cercando nel succo splenico i tipici parassiti (*corpi di Leishman, leishmanie*), per lo più aggruppati entro grosse cellule alterate e deformate (*ganghe*). I parassiti si trovano anche nel raschiamento di ulcere cutanee o mucose; nel midollo delle ossa; di rado nel sangue periferico, nei leucociti, sebbene Donovan dica di essere riescito a trovarli con notevole frequenza, specie nei casi gravi ed avanzati. Alla necroscopia poi possono trovarsi

leishmanie in quasi tutti gli organi: essi però parassitano a prevalenza gli endoteli del fegato, della milza, del midollo osseo; e si riconoscono facilmente per la loro forma rotondeggiante, con nucleo e blefaroplasto disposti l'uno presso all'altro, il secondo allungato e col maggior asse perpendicolare rispetto al nucleo più grosso, in modo che nell'insieme ne risulta una forma a fungo, con gambo a cappella. Dal succo splenico dei bambini infetti di kala-azar mediterraneo riesce facile la cultura della *l. infantum*, che mostra le tipiche forme flagellate; le culture si fanno nell'acqua di condensazione dell'agar-sangue, a 20°-25°. Questa leishmania infetta facilmente il cane, purchè si inoculi non la cultura, ma il materiale proveniente dal malato (succo splenico); ed oggi è ben noto il quadro della infezione sperimentale da *l. infantum* nel cane. Anche la scimmia è infettabile con facilità. Oggi si sa anche, dopo le ricerche di Nicolle, Basile, Sergent, che i cani presentano nelle stesse regioni, ove domina il *kala-azar* infantile, una infezione spontanea da leishmanie; e si hanno buoni argomenti per ammettere intimi rapporti fra la malattia canina e quella dei bambini; probabilmente certi insetti servono da agenti trasmettitori da cane a cane e da cane a bambino. Basile vide forme flagellate di sviluppo, simili alle forme culturali, nelle pulci che avevano succhiato succo splenico infetto o cani malati o bambini malati; è dimostrato che cani sani possono infettarsi, convivendo con un cane malato portatore di molte *pulex serraticeps* (pulce del cane).

Franchini dà importanza alle zanzare come agenti di trasmissione. Però pare che le pulci (la *p. serraticeps* e la *p. irritans*) abbiano una importanza massima: Basile potè infettare dei cani anche con pulci raccolte sul letto e nell'ambiente di piccoli ammalati.

In quanto al *kala-azar* indiano, il suo agente patogeno, la *l. donovani*, è molto più difficilmente coltivabile, sebbene ultimamente a qualcuno sia riescita anche la cultura sull'agar-sangue; col materiale proveniente dagli ammalati pare sia difficile o impossibile infettare i cani: questo, oltre la difficile coltivabilità, sarebbe un carattere differenziale della *l. donovani* rispetto alla *l. infantum*. Non si sa molto sulla trasmissione del *kala-azar* indiano: Patton incolpa le cimici.

Dobbiamo infine dire poche parole sulla *l. tropica*, l'agente specifico del così detto *bottone d'oriente* o *bottone di Biskra* o *di Dehli* o *di Aleppo*: è questa una affezione cutanea o mucosa, consistente in noduli ulcerantisi, che si sviluppano sulle parti scoperte del corpo, unici o multipli, che dopo mesi guariscono per cicatrizzazione, lasciando uno stato di immunità. La affezione è endemica in moltissimi paesi tropicali. Sebbene l'infezione sia locale, possono aversi lievi fatti generali (febbri, cefalee, ecc., specie in principio).

Splendore, Carini ed altri hanno ben descritto delle forme oro-faringee di leishmaniosi a tipo ulceroso col reperto caratteristico della *l. tropica.* Questa somiglia in tutto, dal lato morfologico, alle altre leishmanie e si trova nelle tipiche ulceri cutanee e mucose; solo pare esistano alcune forme più allungate. La cultura riesce bene, specialmente in siero umano. Si può, sia col materiale dei noduli, sia *colle culture pure*, riprodurre il bottone d'oriente nelle scimmie e nell'uomo; anche il cane è infettabile. Nella trasmissione naturale della *l. tropica* pare abbiano parte certi insetti, ma non si sa bene quali e con quale meccanismo. Secondo Manson la distribuzione del bottone d'oriente è analoga a quella del cammello, e si può quindi supporre un agente trasmettitore in qualche ectoparassita di questo quadrupede.

2. *Babesie* o *piroplasmi.* — Sono parassiti dei globuli rossi di vari mammiferi, ed in questo stadio endoglobulare aflagellato presen-

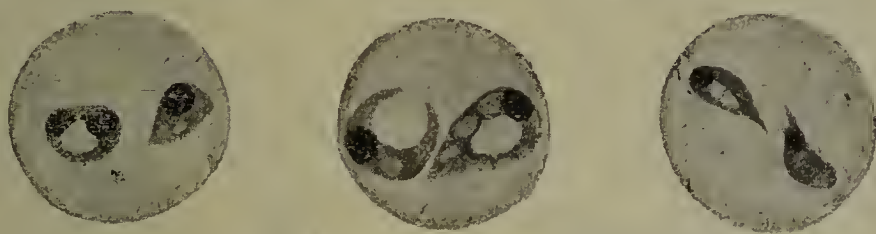


Fig. 124. — *Babesia bovis;* da un preparato per strisciamento, colorato col Giemsa (da Carazzi). × 2509 d.

tano notevole somiglianza coi *plasmodidae*, tranne che hanno il blefaroplasto molto più evidente; assumono spesso aspetto piriforme caratteristico, specie nell'atto della schizogonia, ed inoltre offrono degli stadi flagellati ben evidenti (nelle culture, forse anche nel sangue). Le malattie dovute alle babesie o piroplasmi sono dette *babesiosi* o *piroplasmosi.* Ricordiamo la *piroplasmosi del cane* (agente: il *piroplasma canis* o *babesia canis)*; quella del *bue*, detta anche *febbre del Texas*, o *tristeza* nell'America del sud, o *pisciasangue* nelle campagne Romane, o *malaria* od *emoglobinuria bovina* (agente: il *piroplasma bigeminum* o *babesia bovis)*; la *febbre delle coste* o *febbre di Rhodesia*, un'altra piroplasmosi dei bovini nell'Africa orientale ed in altre regioni (agente: la *theileria parva* o *babesia parva)*; inoltre una piroplasmosi del cavallo, una della pecora, ecc. dovute ad altrettante specie di babesie. Infatti per le babesie, più che per i precedenti binucleati, si osserva uno stretto adattamento ad un dato ospite per ciascuna forma.

Le babesiosi hanno come agenti trasmettitori certe *zecche* (acari) e precisamente quella famiglia di zecche che è detta delle *ixodidae,* e comprende forme, aventi l'apparato boccale alla parte an-

teriore del corpo, visibile dal di sopra (mentre nell'altra famiglia di zecche, le *argasidae*, le parti boccali sono dalla parte ventrale, cioè nascoste a chi guarda dall'alto; questa seconda famiglia ha importanza per la trasmissione di certe spirochetosi). Le zecche, pungendo



Fig. 125. — *Zecche femmine:* 1, *Margaropus annulatus* (parzialmente ripieno di sangue); 2, *Ixodes reduvius* (parzialmente ripieno di sangue); 3, *Ornithodorus moubata*; 4, *Argas persicus*. Ingranditi. La linea verticale rossa dà le dimensioni reali (da Carazzi).

il mammifero infetto di babesiosi, assumono il parassita nel loro organismo; ivi ha luogo una moltiplicazione, iniziantesi con un atto fecondativo, ossia una fase di sporogonia, che è più o meno nota secondo le varie babesie. I derivati della sporogonia (sporozoiti) possono invadere le ghiandole salivari della zecca, ed essere poi inoculati nel nuovo ospite a mezzo della puntura, insieme col secreto salivare: ciò pare accada per la *theileria parva*. Invece per altre babesie si ha

una diffusione del virus in tutto l'organismo delle zecche e sopratutto una concentrazione delle babesie nelle ovaie: onde il parassita è trasmesso alla prole e precisamente alle larve, le quali quindi nascono infette: la sporogonia può avvenire nelle larve e gli sporozoiti così infettano le ghiandole salivari della ninfa e dell'insetto perfetto di seconda generazione: in questi casi dunque non è la stessa zecca, che ha punto il mammifero infetto, che funge da trasmettitrice esclusiva e che alla sua volta inocula il parassita del nuovo ospite mammifero, ma è la sua prole, che nasce infetta per una vera infezione germinale, e che per lo più cambia ospite e porta così il virus su nuovi soggetti sani. Si osservi che la stessa piroplasmosi può es-

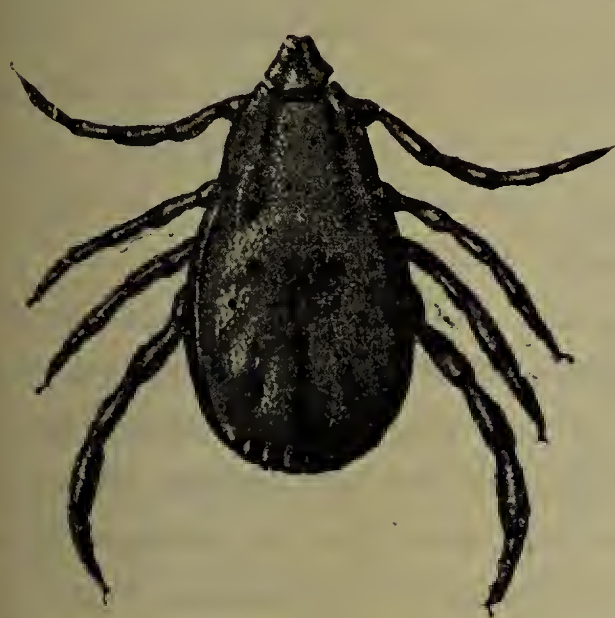


Fig. 126. — *Ripicephalus sanguineus*, ♀ dal dorso (da Berlese) × 10 d.



Fig. 127. — *Dermacentor reticulatus*, ♀ vista da sopra (da Berlese). × 10 d.

sere trasmessa da zecche un po' diverse e con meccanismi vari: così il *piroplasma bigeminum* è in Europa trasmesso dall'*ixodes ricinus*, in America dal *boophilus annulatus*.

Schilling distingue opportunamente le zecche, in zecche che hanno tutto il loro sviluppo, da larva ad insetto perfetto, su un solo ospite; e zecche che cambiano uno o più volte di ospite, a seconda dei vari stadi: le prime, per trasmettere una babesiosi da un animale malato ad uno sano, devono necessariamente offrire la opportunità della infezione della prole per via germinale; le seconde *possono* anche portare direttamente l'infezione da un ospite all'altro nei loro passaggi.

Mentre nelle zecche ha luogo una sporogonia, nell'organismo dei mammiferi le babesie si moltiplicano per schizogonia o per divisione longitudinale semplice; sono tipiche le forme a pera, unite due a due per la parte più appuntita, nelle emazie dei buoi malati di malaria o febbre del Texas o emoglobinuria (*piroplasma bigeminum*).

Siccome i piroplasmi sono parassiti delle emazie, si capisce che il sintoma fondamentale di ogni piroplasmosi è l'*anemia*; la notevole distruzione di emazie, insieme alle lesioni epatiche (onde insufficienza della elaborazione in pigmenti biliari della emoglobina, messa in libertà in enorme quantità), spiega un altro sintomo quasi costante, l'*emoglobinuria*; le lesioni endoteliali rendono conto delle *emorragie multiple*; infine si ha *febbre*, dovuta forse a veleni pirogeni dei parassiti. Come carattere differenziale rispetto ai *plasmodidae*, si ricorda che le babesie non trasformano l'emoglobina delle emazie parassitate in speciali pigmenti. Dopo un attacco di babesiosi acuta, l'organismo del mammifero resta in uno stato di immunità labile; la infezione diventa cronica, ma latente quasi del tutto, per una specie di equilibrio fra il parassita e le forze difensive dell'organismo (anticorpi): bastano talora lievi cause, indebolenti l'organismo, per provocare gravi recidive in forma acuta. È interessante che questo stato di immunità od infezione labile protegge gli animali contro la *superinfezione* o reinfezione con nuovo virus.

Da quanto si è detto sulle piroplasmosi risulta la grande somiglianza di questi *herpetomonidae* coi binucleati della famiglia seguente: somiglianza di *habitat* (emazie) delle forme sanguicole, difficoltà di cultura, ciclo evolutivo con periodo schizogonico nel sangue di mammiferi e periodo sporogonico in un artropode, somiglianza patogenetica.

Non è certo che esista una *babesiosi* o *piroplasmosi umana*: alcuni hanno considerato come tale la così detta *spotted fever* delle Montagne Rocciose, forma morbosa che clinicamente somiglia al tifo esantematico, basandosi sul reperto di speciali corpiciattoli rotondi od ovali nelle emazie dei malati. Tale malattia pare trasmessa da una zecca (*dermatocentor reticulatus*), come le piroplasmosi. Ma prove sicure della esistenza di una vera babesiosi umana mancano.

Appunti bibliografici.

BOHNE u. PROWAZEK, *Arch. f. Protistenk.*, vol. 12, 1908.

CHAGAS, *Mem. Istit. Osvaldo Cruz.*, T. 1, fasc. 2, Rio de Janeiro 1909.

DOBELL, *Proc. R. Society*, vol. 85, 1912; *Archiv. f. Parasistenk.*, vol 26, 1912.

Sulle *protomonodine patogene* vedi:

RUNELL, MILLS KENNEDY, ROSEWARM, FANTHAM, ANNIE PORTER. Vari lavori nel *Lancet*.

RHAMY e METTS, *Journ. of. the am. med. ass.*, 15 aprile 1916.

Sulle *tripanosi* si vedano, oltre i già citati lavori di PROWAZEK, CHAGAS, ecc., quelli di SCHILLING nel *Centrabl. f. Bakt.*, vol. 30-31 (Aurra) e negli *Arb. a. der K. Gesundheitsamte*, vol. 21, 1904, (nagana); quelli di RONDONI, RONDONI e GO-

RETTI, PAPARCONE, GORETTI, RONDONI e RIETTI, nello *Sperimentale*, 1913-14; quelli di CASTELLANI (*British medic. Journal*, 1903-1904; e *Reports of Sleeping Sickness Commission*, 1903); SPIELMEYER (*Die Trypanosomenkrankheiten u. ihre Beziehungen z. d. syphilogenen Erkrankungen des Nervensystem*, Jena 1908); OTTOLENGHI in LUSTIG, *Malattie infettive*, vol. II, 1915.

KLEINE, *Vari lavori sulla trasmissione delle tripanosomiasi*, nella *Deutsche med. Woch.*, 1909.

LAVERAN e MESNIL, *Trypanosomes et Trypanosomyases*, Paris 1904.

SCHAUDINN, *Arb. aus. d. K. Gesundheitsamte*, 1902, vol. 19 e 20.

PROWAZEK, *Arb. a. d. K. Gesundheitsamte*, vol. 20, 21, 22.

Sulle *leishmanniosi* si vedano i lavori di GABBI ed allievi, IEMMA ed allievi, ecc., in *Pathologica*, nel *Policlinico* (1909), nel *Centralbl. f. Bakt.*, ecc. I lavori di BASILE sono negli *Atti d. R. Acc. d. Lincei*, 1910-11.

CAPITOLO IV.

Infezioni da plasmodi o emosporidi.

I *plasmodi* costituiscono, per la patologia, un gruppo importantissimo di parassiti, perchè, vivendo entro i corpuscoli rossi, cagionano quelle gravi infezioni del sangue, che si designano col nome generico di *malaria*.

L'appartenenza di questi protozoi all'ordine dei binucleati ed alla sottoclasse dei flagellati è più dubbia che per i piroplasmi e per tutte le altre forme: infatti stadi flagellati veri e propri non sono noti per i più dei plasmodi (tranne che per i microgameti) e la presenza del blefaroplasto non fu con sicurezza osservata in molte forme di questa famiglia: Hartmann ha bensì veduto flagello e blefaroplasto nel *proteosoma praecox* (malaria degli uccelli).

I plasmodi sono diffusissimi nel mondo e mancano solo nella zona glaciale. Producono malattie, oltre che nell'uomo, nelle scimmie, negli uccelli e, come ha visto recentemente Bruce, anche nelle antilopi.

I cicli di vita dei plasmodi sono molto complicati e si compiono in due ospiti, di cui uno è un vertebrato superiore (e in questo avviene la riproduzione agamica dei parassiti) l'altro è una zanzara, in cui si compie la fecondazione.

I. — LA MALARIA UMANA E LE PRIME SCOPERTE SUI PARASSITI E SULLE ZANZARE MALARIFERE.

La *malaria* o *febbre palustre* o *febbre intermittente* si può presentare endemica in numerose regioni del globo, tropicali e temperate; in

queste regioni possono aversi recrudescenze epidemiche o pandemiche, per lo più stagionali.

In Europa l'Italia, la Grecia, la Rumania, la Spagna sono fra i paesi, dove la malaria è più diffusa. In Italia mieteva, fino a circa tre lustri fa, numerose vittime, aggirandosi la mortalità per malaria fra i 15.000 e 20.000 decessi all'anno; ma, dopo l'introduzione della benefica legislazione antimalarica e col migliorare delle condizioni economiche e sociali del nostro paese, tale cifra si è ora molto ridotta, e si può dire che la mortalità per malaria in Italia si aggira sui 3000 decessi annui.

La malaria però ha tuttora un'alta cifra di morbilità; e, se anche ridotta e attenuata, essa costituisce pur sempre una delle nostre precipue piaghe nazionali ed una vera causa di indebolimento fisico e di depauperamento del popolo italiano.

Le regioni italiane, ove più la malaria infierisce, sono il mezzogiorno e le isole; in ispecie: la Sicilia, la Sardegna, l'Agro Romano, la Calabria, la Basilicata. Ma la malaria non manca neppure nel Nord (valle Padana).

Il *parassita della malaria* venne scoperto sulla fine del 1886 nel sangue malarico dal Laveran: la sua natura e i suoi caratteri morfologici — movimento ameboide in una fase della sua vita, struttura cellulare propria dei protozoi, moltiplicazione per scissione — vennero subito dopo riconosciuti dal Marchiafava, dal Celli e dal Guarnieri, nei loro studi sulle alterazioni dei globuli rossi nella infezione malarica e sulla genesi della *melanemia*, che è una caratteristica anatomica di questo morbo.

Alle ricerche del Celli e del Marchiafava fecero seguito quelle, non meno importanti, del Golgi, il quale affermò l'esistenza di tre varietà o specie del parassita malarico e dimostrò il loro ciclo di vita endoglobulare nella febbre terzana e quartana e nelle loro combinazioni, il nesso fra i singoli accessi febbrili e lo sviluppo, la maturazione, la riproduzione di una generazione parassitaria. Altri problemi, che riguardano l'eziologia delle febbri malariche, vennero risolti dal Golgi, altri ancora dal Marchiafava, dal Celli e dai suoi allievi, dal Grassi e dai suoi collaboratori e da moltissimi altri osservatori italiani e stranieri.

Scoperto il parassita, si cercò di indagare come esso penetrasse nel corpo umano.

Già da tempo si era sospettato il rapporto fra malaria ed alcuni insetti. Questo rapporto fu specialmente intuito da Lancisi, medico romano, ma solo in questi ultimi anni tale ipotesi acquistò fondamento,

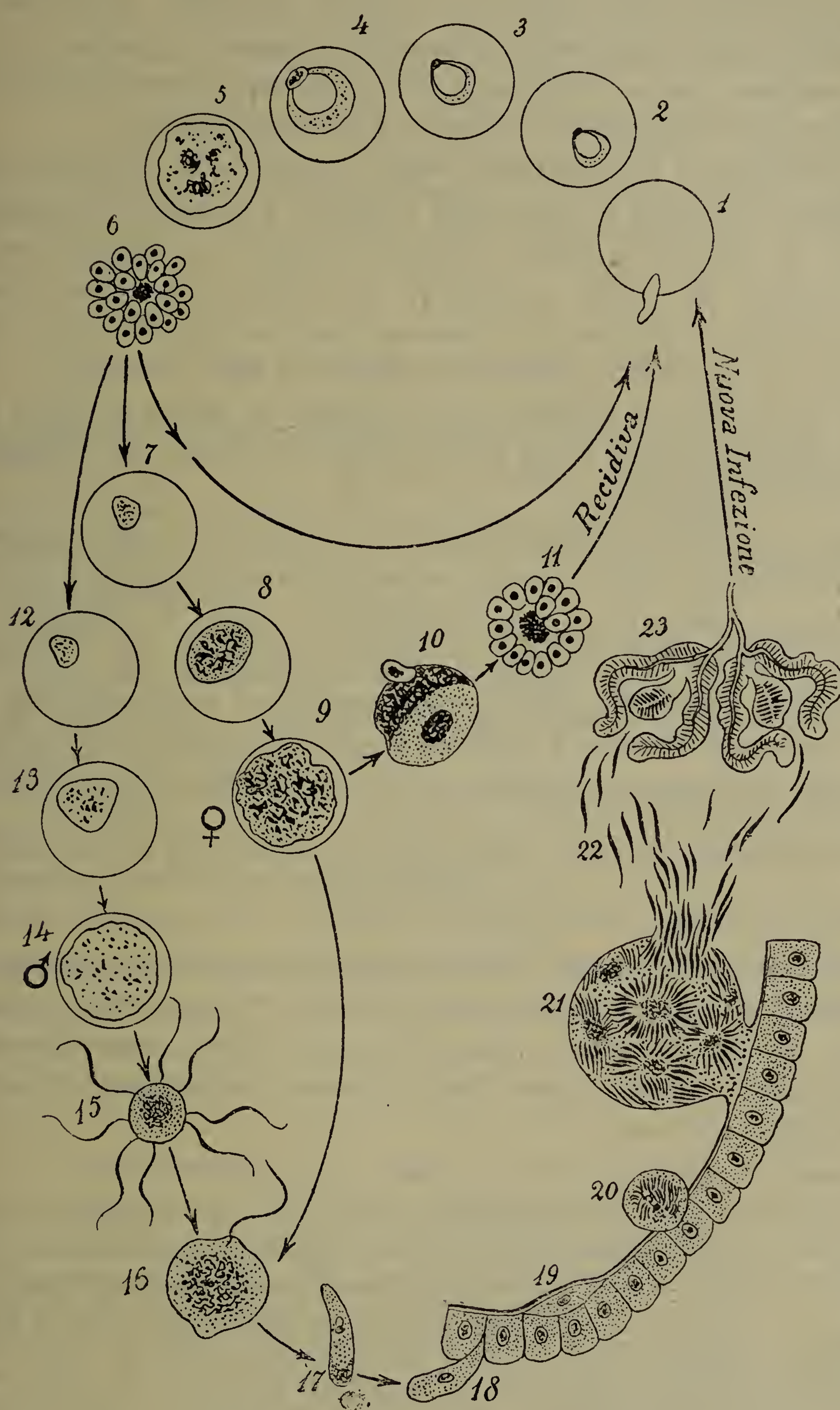


Fig. 128. — Ciclo di sviluppo del *proteosoma praecox*.

ed oggidì è sicuramente dimostrato, che le *zanzare* prendono dall'uomo i parassiti e li inoculano di nuovo nell'uomo.

Grassi per il primo vide, nel 1900, che nei paesi malarici predominava una zanzara del genere *anopheles*, alla quale fu specialmente ri-

volta l'attenzione degli osservatori (Grassi, Bignami, Bastianelli). E fu stabilito, che specialmente l'*anopheles claviger* è quella, che ha la parte maggiore nella trasmissione della malaria, i parassiti della quale compiono in queste zanzare un ciclo del loro sviluppo.

La riproduzione della malaria negli individui sani, mediante sangue d'ammalati, nei quali si erano ben osservati i parassiti o mediante la puntura di zanzare raccolte e lasciate infettare, fu ottenuta da Celli, da Di Mattei, da Gualdi e Antolini, da Angelini, da Bignami, da Bastianelli. Così si ottenne la dimostrazione inconfutabile del valore eziologico dei parassiti studiati nel sangue e nelle zanzare.

Il ciclo di vita dei parassiti nelle zanzare fu messo in chiaro mercè le ricerche di Ross, di Koch e, in Italia, di Grassi, di Bignami, di Dionisi, di Bastianelli.

Tutte queste ricerche hanno risoluto il problema della trasmissione e della diffusione della malaria, secondo la dottrina corrente, che nelle sue linee fondamentali, è indiscutibilmente vera: il binomio: *uomo zanzara* riassume tutto il ciclo vitale del parassita, ed il fenomeno dell'endemia malarica è legato a due condizioni imprescindibili: presenza dell'uomo malarico e presenza di anofeli, insieme a tutti quei dati geografici, che rendono possibile la vita e lo sviluppo di questi insetti.

II. — Schema dei cicli di vita dei plasmodi in generale nomenclatura.

Tutti i plasmodi hanno cicli di sviluppo somiglianti, sebbene assai complicati. A scopo didattico serve bene lo studio del *proteosoma praecox*, un plasmodio del passero. Di questo riproduciamo uno schema di Hartmann che, fra i tanti che si trovano nei trattati, ci sembra il più semplice e chiaro.

I periodi di tutto il ciclo si possono così rappresentare:

nei vertebrati

I. — Un periodo di *schizogonia* (N. 1-6 della fig. 128) cioè di riproduzione asessuata (agamica) che si compie nei corpuscoli rossi dell'animale a sangue caldo. Lo *schizonte* (cellula asessuata) entra nel corpuscolo rosso e compie quivi le sue trasformazioni, fino a scindersi in molti piccoli elementi che si chiamano *merozoiti* (N. 6). Questa evoluzione agamica si riproduce più volte.

II. — Un periodo di *gamogonia* o sviluppo di forme sessuate, in cui si distinguono i seguenti stadi:

1.° La produzione delle forme femminili *macrogametociti* (N. 7-9) e delle forme maschili, *microgametociti* (N. 12-15).

2.° Dai macrogametociti (N. 9) per riduzione del nucleo e partenogenesi si può ritornare agli schizonti (N. 10 e 11) che rientrano nel periodo primitivo.

3.° Giunti i parassiti nell'intestino della zanzara, i microgametociti si maturano, si sviluppano i *microgameti* e avviene la *fecondazione* o *copulazione* (N. 16).

nelle zanzare III. — Un periodo di *sporogonia*. Il prodotto della copulazione si trasforma in una cellula speciale, detta *zigote* (N. 17) che poi si cambia in un altra, detta *oochineto* (N. 18), che traversa l'epitelio del tubo digerente della zanzara e si trova nella cavità celomatica come *oociste* (N. 19, 20). Questa si accresce rapidamente, e per multipla divisione dà luogo agli *sporozoiti* (N. 21, 22) che entrano nelle ghiandole salivari della zanzara e col secreto di queste vengono inoculati nel sangue dei vertebrati, ove ricominciano la vita di schizonti [1]).

III. — I PLASMODI DELLA MALARIA UMANA.

Nella classificazione dei parassiti malarici ha regnato sempre una gran confusione. Ma ora tutti gli autori hanno accettato quella del Grassi, che si basa in parte su una più antica del Labbè:

1.° *Plasmodium vivax* (Grassi e Feletti): produce la *terzana*, detta anche *terzana primaverile.*

2.° *Plasmodium malariae* (Grassi e Feletti): produce la *quartana.*

3.° *Plasmodium immaculatum* o *Laverania praecox* (Laveran, 1886): produce la *bidua*, detta *terzana maligna*, *estivo-autunnale* (Marchiafava e collaboratori), *febbre tropica* (Koch).

Noi descriveremo anzitutto il ciclo di vita e le proprietà morfologiche del *plasmodium vivax*, seguendo nell'ordine e nella nomenclatura lo schema precedentemente esposto.

I Periodo. Schizogonia. — Questo si compie nel sangue circolante dell'uomo in circa 48 ore. Il primo *schizonte*, penetrato in un corpuscolo rosso, si presenta quivi come sferetta chiara, provvista di nucleo e di un vacuolo nutritizio.

Il globulo rosso, che in un primo tempo conserva la sua grandezza

---

[1]) La nomenclatura dei diversi tipi e stadi dei plasmodi malarici è quanto mai complessa. La molteplicità dei nomi genera una notevole confusione in chi si accinge a studiare questo capitolo della parassitologia. Perciò noi useremo una sola serie di nomi, mettendo in questa nota i vari sinonimi.

La *schizogonia* si chiama anche *monogonia;* lo *schizonte* si dice pure *mononte.*

La *formazione dei merozoiti* si chiama *sporulazione* (parola che abbiamo evitato per non ingenerare confusione con la sporogonia); i merozoiti hanno pure il nome di *sporozoiti monogonici amebule* o *gimnospore.*

I *macrogametociti* si chiamano anche *macrospore,* i *microgemetociti, anteridi; i microgameti microspore* o *spermoidi.*

La *gamogonia* si dice anche *amfigonia* e il prodotto della fecondazione, oltre che *zigote*, si dice anche *amfionte* o *copula*. L'*oochinete* ha anche il nome di *vermicolo.*

naturale, successivamente aumenta di volume e perde la tinta emoglobinica, sicchè è talora difficile distinguere i contorni del parassita, che è dotato di vivaci movimenti ameboidi, dallo stroma dell'eritrocito. In questo compaiono (colorazione intensa col Giemsa) piccole granulazioni irregolari, fini, rosse, che sarebbero caratteristiche (fatto degenerativo della emazia?): diconsi *granulazioni di Schüfner*. In pari tempo il parassita acquista l'aspetto di un anello. Questo aumento di volume dell'eritrocito e del plasmodio si accentua sempre più, finchè



Fig. 129. — Il *parassita* della *terzana primaverile* (*Plasmodium vivax*). Lo *schizonte* (A, B) invade una buona parte del corpuscolo rosso, che si scolora. Il *pigmento* è formato da granuli fini, che nei preparati a fresco presentano movimenti assai attivi. La formazione dei *merozoiti* (G, H) avviene verso la fine dell'apiressia, nel quale periodo il pigmento, si raccoglie verso il centro del parassita. Gli *sporozoiti* sono circa 12 fino *a* 20. I *gameti* (I, K) sono piuttosto grandi.

ad un certo momento (dopo 36 ore) il parassita riempie quasi l'intero corpuscolo. La cromatina è notevolmente aumentata, tende a dividersi ed a portarsi alla periferia, mentre il pigmento si accumula nel centro: il parassita acquista una forma di morula, e del globulo rosso non si vede più traccia. La cromatina del plasmodio infine si divide, dando luogo a 15-25 parassiti giovani (*merozoiti*), ciascuno dei quali contiene un granulo di cromatina. I giovani parassiti si staccano l'uno dall'altro, per incominciare di nuovo il ciclo di sviluppo in altri eritrociti.

L'attacco febbrile comincia con la formazione dei merozoiti, e cessa quando i merozoiti, distaccatisi, penetrano in nuovi corpuscoli rossi, e ricominciano il ciclo. Ciò spiega il carattere terzanario della malattia.

II Periodo. Gamogonia. — 1.° Dopo varie schizogonie alcuni schizonti subiscono altre trasformazioni, dando origine a *gametociti* (macrogametociti e microgametociti).

Essi occupano sovente l'intero globulo rosso, che è aumentato notevolmente di volume: crescono più lentamente degli schizonti destinati alla moltiplicazione agamica, in almeno 94 ore; hanno granuli di pigmento più grossi che quelli dello schizonte e mancano di vacuolo nutritizio. I gametociti hanno minore mobilità ameboide dello schizonte.

Il *macrogametocito* ha piccolo nucleo e protoplasma ricco in sostanze di riserva e perciò ben colorabile; il *microgametocito* ha protoplasma pallido e grosso nucleo, ed è più piccolo del macrogametocito. Il pigmento dei gametociti presenta un vivo movimento balzellante. Nel sangue umano i microgametociti muoiono presto; restano invece i macrogametociti come forme durevoli.

2.° Questi, anche dopo molto tempo da che sono cessate le riproduzioni agamiche possono, per *partenogenesi*, dare origine a nuove generazioni di schizonti e si hanno così le recidive. Prima di ciò il macrogametocito subisce una divisione con ripartizione asimmetrica della cromatina e cioè un vero processo di riduzione del nucleo, dopo i quale genera merozoiti, che ricominciano il ciclo schizogonico.

3.° *Maturazione dei gametociti; copulazione.* — I gametociti sono destinati a passare nel tubo digerente delle zanzare e quivi ulteriormente si sviluppano. Il macrogametocito si matura col subire al solito un processo di riduzione, espellendo cioè un piccolo nucleo figlio. Con ciò diviene un *macrogamete.* Nel microgametocito il grosso nucleo si divide in 8 piccoli nuclei e così, in modo brusco, il microgametocito dà origine ad 8 piccoli *microgameti* flagellati, simili a piccoli tripanosomi (Hartmann), o, se si vuole, a spermatozoi, colla sostanza cromatica diffusa lungo tutto il corpo allungato. Il microgamete si avvicina al macrogamete, si accolla ad esso e viene da lui incorporato (*copulazione*).

III Periodo. Sporogonia. — La cellula che ora risulta si chiama *zigote.* Ha una forma rotondeggiante e contiene pigmento in moto assai attivo. Dopo qualche ora si trasforma in un corpicciuolo affusato l'*oochinete.*

L'oochinete perfora la parete dello stomaco della zanzara, arriva alla *tunica elastico-muscolare* di esso, si incista, e diventa allora un *oociste;* entro la ciste (che deriva dalla parete gastrica, non dal parassita) ha luogo la *sporogonia*, che consiste in una enorme moltiplicazione di nuclei, mentre la massa protoplasmatica si ingrossa, si allunga, e si ripiega più volte su se stessa, in modo che, al taglio, si vedono come tante masse di protoplasma gremite di nuclei. Questi nuclei si fanno poi superficiali, si circondano di un sottile strato di protoplasma, e si

formano così tante piccole cellule che si allungano, divengono filiformi e falciformi, si liberano dai resti di protoplasma non impiegato nella loro formazione: sono i così detti *sporozoiti*. Essi perforano la ciste, arrivano nel celoma della zanzara, si diffondono poi con la corrente sanguigna e infine si raccolgono tutti, forse per una influenza chemiotattica, attorno alle ghiandole salivari, dentro le quali penetrano e si mescolano poi al secreto. Con questo vengono inoculati nell'uomo al momento della puntura. Giunti nel sangue, vi riproducono le forme ameboidi, gli schizonti, a sede endoglobulare.

Così si compie tutto il ciclo del *plasmodium vivax*.



Fig. 130. — *Parassita* della *quartana* (*Plasmodium malariae*). Invade talora tutta l'emazia, e il *mononte* si distingue in essa nettamente per i suoi contorni I *merozoiti*, si formano verso la fine della apiressia e questo fenomeno è preceduto dalla riunione del pigmento al centro (G, H) (G, ricorda la forma a margherita) (I, K, forme libere).

Gli altri plasmodi hanno cicli somiglianti con alcune differenze però, abbastanza caratteristiche, che permettono in certi stadi la diagnosi della forma malarica con il semplice esame del sangue.

L'*emosporidio della quartana* (*plasmodium malariae*) compie, come dimostrò il Golgi, il ciclo di vita asessuale in 72 ore; può invadere tutta l'emazia, ma *non la fa aumentare di volume, nè la scolora;* ha *movimenti ameboidi scarsi e lenti*, e i suoi contorni si staccano nettamente dal protoplasma dell'eritrocito; i granuli di pigmento sono *grossolani*. Nella schizogonia si formano da 6 a 12 merozoiti, cioè in numero minore che per il *plasmodium vivax;* essa si verifica verso la fine della apiressia, allorchè il pigmento si raccoglie al centro del parassita e in questo caso abbiamo una disposizione a fiore di margherita.

Così definisce il Grassi il carattere di questa specie:

Il *plasmodium malariae*, quando è piccolo, emette pseudopodi lunghi e sottili. Il pigmento, costituito da granuli grossolani, aumenta col

crescere del plasmodio, il quale, in pari tempo, perde la sua mobilità e a poco a poco invade tutto il corpuscolo rosso. Occorrono 72 ore perchè il parassita malarico compia il suo ciclo evolutivo, che si



Fig. 131. — *Plasmodium immaculatum*, parassita della *terzana estivo-autunnale* maligna (disegno schematico, in parte secondo Celli).

Lo *schizonte* ha la forma di disco o anello. (T) Formazione dei *merozoiti* (fase di moltiplicazione). Nel sangue si vedono le forme come M, N, O, pigmentale, che precedono la scissione. Le fig. A e seg. rappresentano lo schizonte nell'emazia fino al momento che precedè la formazione dei merozoiti P, Q, R, S, *gameti*, forme semilunari. Le forme rotonde emettono flagelli V, Z, X, (*microgameti*).

esplica nel sangue circolante, ove si può studiare mediante la puntura del polpastrello. Le forme sessuate (gametociti) sono scarse, distinte dalle asessuate adulte, per i caratteri già citati; sono di varie grandezze, da meno di un globulo rosso, a due volte il volume dell'eritrocito. Quando sono arrivate ad una certa grandezza non si ha più traccia del globulo rosso.

Il *plasmodium immaculatum* o *laverania praecox* fu descritto nel suo ciclo di sviluppo da Marchiafava e Bignami, che trovarono questa

specie di emosporidi nel sangue di individui malati delle forme estivo-autunnali gravi (malaria maligna) della campagna romana. Questo plasmodio è differente dai precedenti in primo luogo perchè è più piccolo e occupa solo un quarto o un quinto dell'emazia.

Lo schizonte ha vivacissimi movimenti ameboidi e di locomozione nell'interno della emazia stessa, ed è provvisto di pigmento finissimo, quasi invisibile. Nello stato così detto di riposo, lo schizonte si presenta con forma discoide od anulare. Esso compie il ciclo di vita asessuata in 48 ore circa. Nel sangue circolante si vedono non di rado le forme, che precedono la scissione, e che si riconoscono per la loro rotondità e per il blocco di pigmento nero nel centro; ma ben di rado si vedono le forme in scissione (*adulti* in *schizogonia*), e ciò perchè questo emosporidio, giunto alla fase di scissione, si raccoglie *nei vasi degli organi interni* dove accade la formazione dei *merozoiti*, i quali sono più piccoli che nelle altre forme e meno numerosi.

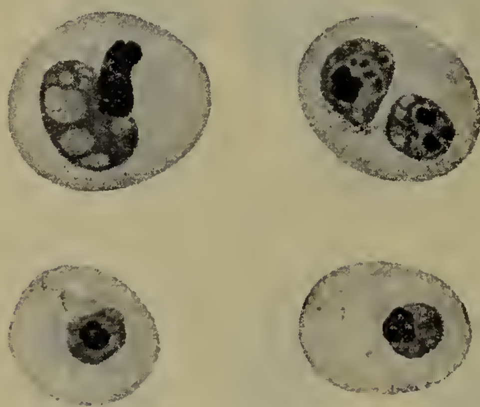


Fig. 132. — *Plasmodium immaculatum*. Quattro emazie parassitate; in una vi sono due parassiti. La macchia più scura nell'interno è il pigmento. Preparato per strisciamento del sangue di vasi cerebrali di un morto da perniciosa (da Carazzi) × 200 d.

Nel sangue circolante delle persone affette da queste forme di malaria, in ispecie dopo qualche tempo dal primo attacco, si trovano *gametociti* caratteristici, che sono le così dette *semilune* del Laveran. Esse hanno il pigmento raccolto nel centro, intorno al nucleo, invece che sparso per tutto il corpo. Dalla forma semilunare possono passare a forme ovoidi, affusate e rotonde ed emettere flagelli (microgameti di Grassi e Dionisi).

Questi gametociti rimangono sterili nel corpo umano: essi possono restare nel sangue circolante e nel letto vasale dei visceri (milza, midollo osseo) senza essere febbrigeni. Secondo Bastianelli e Bignami la formazione delle semilune avviene nel midollo osseo. I macrogametociti e forse anche i microgametociti possono presentare fatti di partenogenesi e dare origine a nuove generazioni di schizonti (recidive): essi sono particolarmente resistenti al chinino.

Comunemente il destino di questi gametociti è al solito quello di essere assunti nello stomaco delle zanzare e di compiere quivi il loro ciclo di vita sessuata e la conseguente sporogonia.

Riguardo alle proprietà biologiche dei parassiti malarici assai poco sappiamo.

Si crede, sebbene non se ne abbia la dimostrazione diretta, che tutti producano veleni, in ispecie nell'epoca della loro riproduzione per merozoiti. Questi veleni, che se prodotti dal *plasmodium immaculatum* hanno azione assai più energica, agiscono sui centri nervosi sul ricambio di tutti i tessuti e sono anche emolitici. L'emoglobina, per

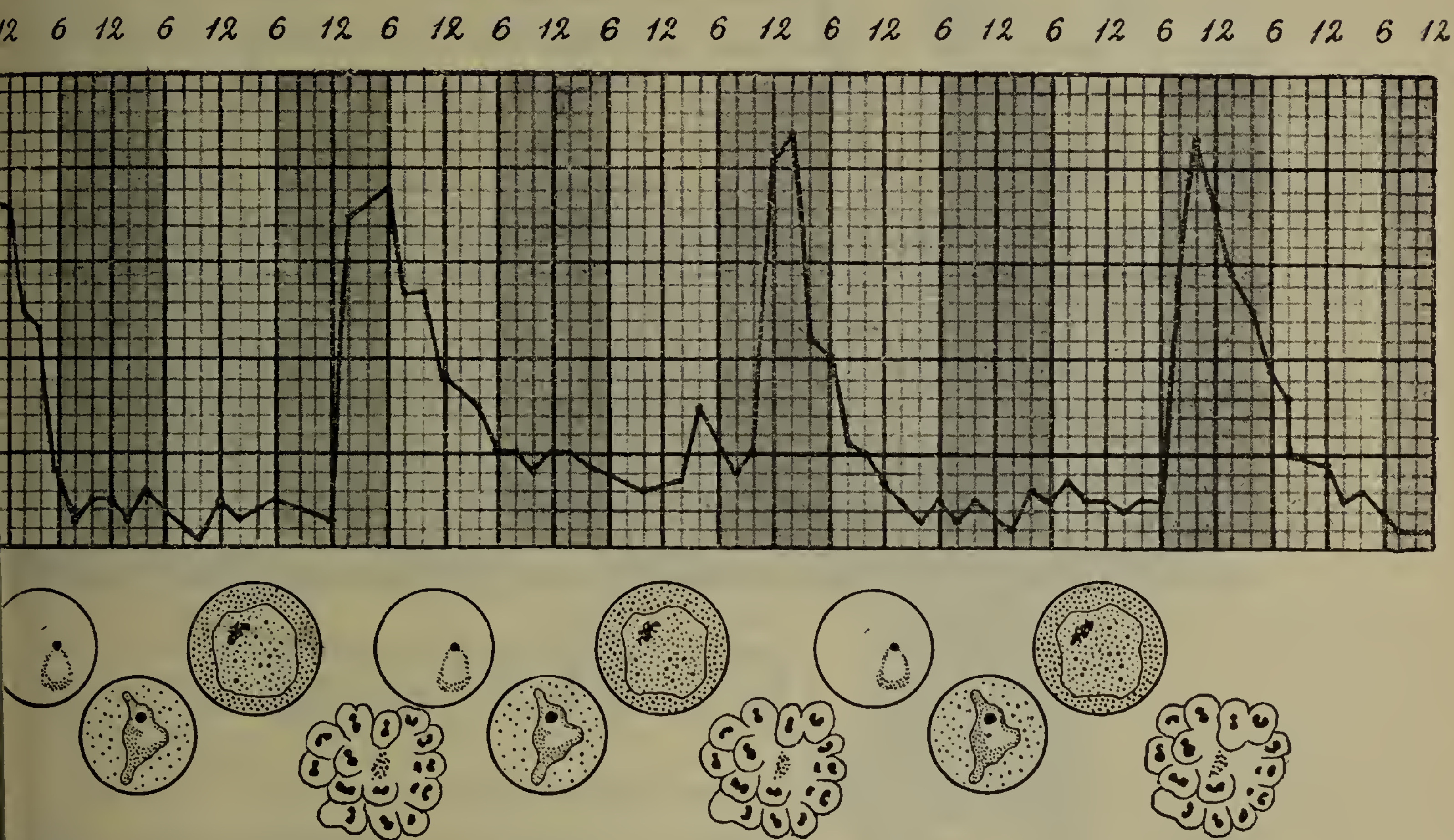


Fig. 133. — Febbre terzana.
Rapporto fra gli stadi di sviluppo del parassita ed i periodi della febbre (da Hartmann).

a loro azione, si trasforma in un pigmento detto impropriamente *melanina*.

Ultimamente è riuscito a Bass e Johns, e ad altri dopo di loro, coltivare *in vitro* i diversi plasmodi malarigeni, su sangue defibrinato destrosato, con speciali precauzioni; le culture sono trapiantabili in serie. Questo bel risultato apre nuovi orizzonti alle ricerche sui plasmodi. Però il ciclo evolutivo dei plasmodi, secondo recenti osservazioni di Da Rocha-Lima e di Werner, non va al di là della formazione dei merozoiti.

IV. — Forme cliniche della malaria umana.

Il sintomo più caratteristico della malaria è la febbre, la quale si presenta con carattere periodico, e, a seconda degli attacchi, si distin-

guono i diversi tipi di malaria. In ogni accesso febbrile vi è un forte *brivido*, un *periodo di calore*, un *periodo di defervescenza* con grande sudorazione. Con questo subentra il periodo *afebbrile* o di *apiressia*.

Sull'intimo meccanismo patogenetico della febbre nella malaria ricordiamo anzitutto, che l'attacco febbrile coincide con la formazione di merozoiti (Golgi) e la distruzione dei corpuscoli rossi, in cui erano contenuti i parassiti e si liberano così *proteine etcrogenee*, alle quali, come si vedrà nel II volume nel capitolo sulla febbre, presumibil-

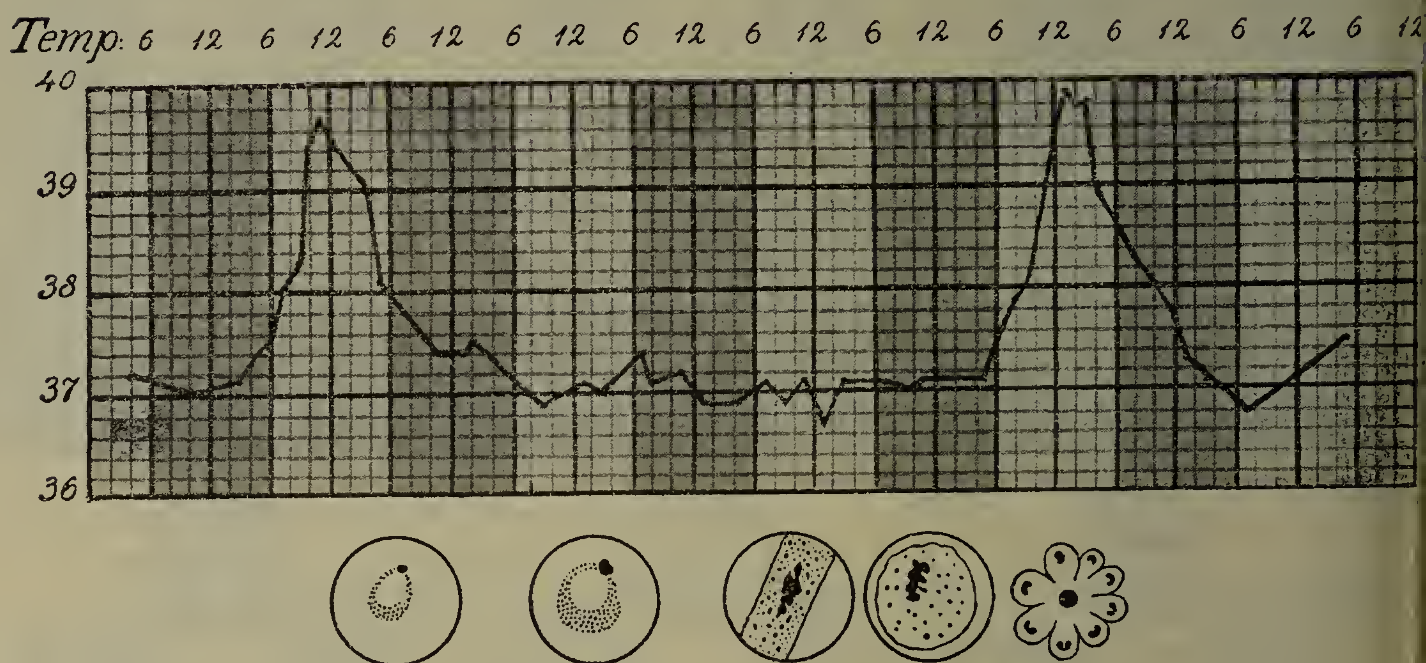


Fig. 134. — Febbre quartana.
Rapporto fra gli stadi di sviluppo del parassita e i periodi della febbr[e] (da Hartmann).

mente si deve quel disturbo dei centri termoregolatori, in cui essen zialmente la febbre consiste.

Secondo Marchiafava e Bignami le tre specie di malaria (corrispondenti alle tre specie di parassiti) comprendono le seguenti sotto-specie:

1.° *Terzana — accessi in giorni alternati:*
terzana doppia o quotidiana d'origine terzanaria,
febbri irregolari, subcontinue a lunghi intervalli.

2.° *Quartana — accessi con due giorni di apiressia:*
quartana doppia,
quartana tripla (o quotidiana d'origine quartarnaria),
febbri irregolari subcontinue,

3.° *Malaria estivo-autunnale:*
terzana estivo-autunnale o maligna,
febbri quotidiane,
febbri subcontinue o continue,
febbri *perniciose* e *tropicali* (Koch).

Ripetiamo qui, che il diverso ritmo delle febbri dipende dalla durata del ciclo evolutivo del parassita nel sangue dell'uomo, cioè dall'intervallo fra schizogonia e schizogonia, o dalla durata di una generazione di parassiti; le forme combinate, le quotidiane, le terzane doppie, le quartane doppie e triple, ecc. dipendono dalla presenza di più generazioni o ceppi parassitari nel sangue, che compiono la loro schizogonia in tempi diversi.

Le prime due specie di malaria sono in genere forme lievi, la terza comprende forme gravi o gravissime e rapidamente mortali.

Vi sono anche infezioni malariche non accompagnate da febbre (*malaria larvata*) e che dànno luogo ai più svariati fenomeni morbosi; questi sono con tutta probabilità determinati dalla localizzazione dei parassiti in diversi organi e tessuti.



Fig. 135. — Palpi (*pal.*), antenne (*ant*). e proboscide (*pr.*) di *anopheles clavigor*. Nel genere anofele, sia nel maschio che nella femmina, i palpi sono lunghi quanto la proboscide. In tutte le zanzare solo le femmine sono ematofaghe, cioè pungono prima di deporre le uova, e succhiano sangue, che serve a fornire materiali nutritivi per la produzione delle uova.

Tra gli effetti più gravi delle infezioni malariche deve annoverarsi l'*oligocitoemia*, talvolta pronunciatissima, derivante non solo dalla distruzione dei corpuscoli rossi occupati dai parassiti, ma anche dall'azione di veleni emolitici d'origine parassitaria. La distruzione degli eritrociti è talvolta così intensa, tanta emoglobina si libera nel sangue da passar nelle orine, e dare a queste un evidente aspetto sanguigno (*emoglobinuria nelle perniciose*).

Alterazioni tossiche del ricambio si trovano in tutti i malarici e possono giungere fino ad una vera *cachessia*. Così pure sono frequenti, specialmente nelle forme gravi, disturbi del sistema nervoso (convulsioni, paralisi, coma). Un sintomo che non manca mai è il tumore di milza, la quale a lungo andare può assumere dimensioni grandissime: si hanno spesso vere splenopatie inguaribili, congiunte con alterazioni epatiche.

La maggior parte delle infezioni malariche, sovratutto se non curate, tendono ad assumere un *decorso cronico*. Esso può essere afebbrile ed avere come sola caratteristica l'anemia e il tumore di milza e di fegato, oppure può presentare accessi febbrili, separati da intervalli di tempo che possono variare da pochi giorni a mesi e ad oltre un anno (recidive).



Fig. 136. — *Anopheles maculipennis* ♀ ad. (Manson). × 4 d.

Benchè si conoscano casi di immunità individuale, non di meno è certo che coloro, i quali soffrirono di malaria, non acquistano in generale una duratura *immunità :* nè si conosce un mezzo sicuro per conferirla artificialmente.

A proposito della immunità è però da notare che vi è una relativa *immunità di razza* negli abitanti dei luoghi malarici, dovuta probabilmente ad una specie di selezione, cioè alla sopravvivenza degli individui più resistenti.

Fra le cause organiche, predisponenti alla malaria e provocanti le recidive nei già infetti, contiamo la perfrigerazione del corpo, gli strapazzi, gli abusi alcoolici, ecc.



Fig. 137. — *Culux pipiens* ♀ ad., posizione di riposo (da Manson). × 3 d.



Fig. 138. — *Anopheles maculipennis* ♀ ad. posizione di riposo (da Manson) × 3 d.

L'*anatomia patologica* della malaria richiederebbe una lunga esposizione. Ci limiteremo a dire che le principali lesioni della malaria cronica si trovano nella milza, nel fegato, nel midollo osseo, cioè in

quegli organi, nei quali la causa morbosa non cessa d'agire con lo spegnersi dell'infezione acuta.

La caratteristica principale è la *melanemia* e la *melanosi*, cioè l'infiltrazione di un pigmento nero di origine emoglobinica. Oltre a ciò vi è anche un'infiltrazione di *pigmento ocraceo*, che dà la reazione del ferro e che è identico alla emosiderina.

V. — La trasmissione della malaria e le zanzare.

Gli studi particolareggiati sulle zanzare nei rapporti con la malaria sono più che altro italiani (Grassi, Ficalbi). Dopo che fu constatato che sono gli anofeli gli agenti specifici della malattia, si studiarono di questi le specie, che in Italia sono quattro (*a. claviger, a. pseudopictus, a. superpictus, a. bifurcatus*. Esse si distinguono (ed è importantissima questa distinzione) per vari caratteri dalle *culex* che sono zanzare innocue. Questi caratteri sono, nell'insetto perfetto, i palpi più lunghi, il capo fornito di occhi composti assai grandi, la proboscide con 6 stiletti, il colorito delle ali, la posizione dell'insetto in riposo. Si noti che i maschi degli anofeli (che si riconoscono perchè hanno le antenne quasi piumose e i palpi a pennello) sono fitofagi e le sole femmine sono ematofaghe.

Sulla vita degli anofeli si hanno le interessanti pubblicazioni del Ficalbi e del Grassi. Le zanzare fuggono la luce, stanno nei boschi, nei cespugli, in luoghi ombrosi ed escono di sera: e la sera è appunto il periodo della giornata, in cui è più facile contrarre l'infezione malarica. Le zanzare vivono generalmente nelle zone dove sono nate, si allontanano di poco dal loro luogo d'origine, e non si elevano a grande altezza. È noto infatti che i focolai malarici restano localmente limitati, e che, a una certa altezza dal suolo, non vi è pericolo di contrarre la malattia, Le zanzare inoltre non tollerano il vento e al suo spirare si nascondono.

Gli anofeli in specie amano, nelle sere fresche, i luoghi caldi (stalle, cucine, ecc.). Nell'Italia media e meridionale, già al principio di giugno, non si trovano anofeli capaci d'infettare (Grassi).

Tutta la dottrina epidemiologica della malaria si fonda su questo principio, così enunciato dal Grassi: *L'anopheles, pungendo l'uomo, prende dall'uomo i gameti; ripungendolo dopo un determinato tempo, gli rende un enorme numero di sporozoiti, capaci di dar luogo nel corpo umano a moltissime generazioni monogoniche e a nuovi gameti.*

Gli anofeli sono quindi il terreno di cultura dei germi della malaria nell'ambiente, e sono una sorgente d'infezione per l'uomo, il quale è

a sua volta una sorgente d'infezione per la zanzara. L'uomo non può direttamente trasmettere la malaria ad un altro uomo sano, se non coll'inoculazione diretta del suo sangue. Questa infezione così provo-

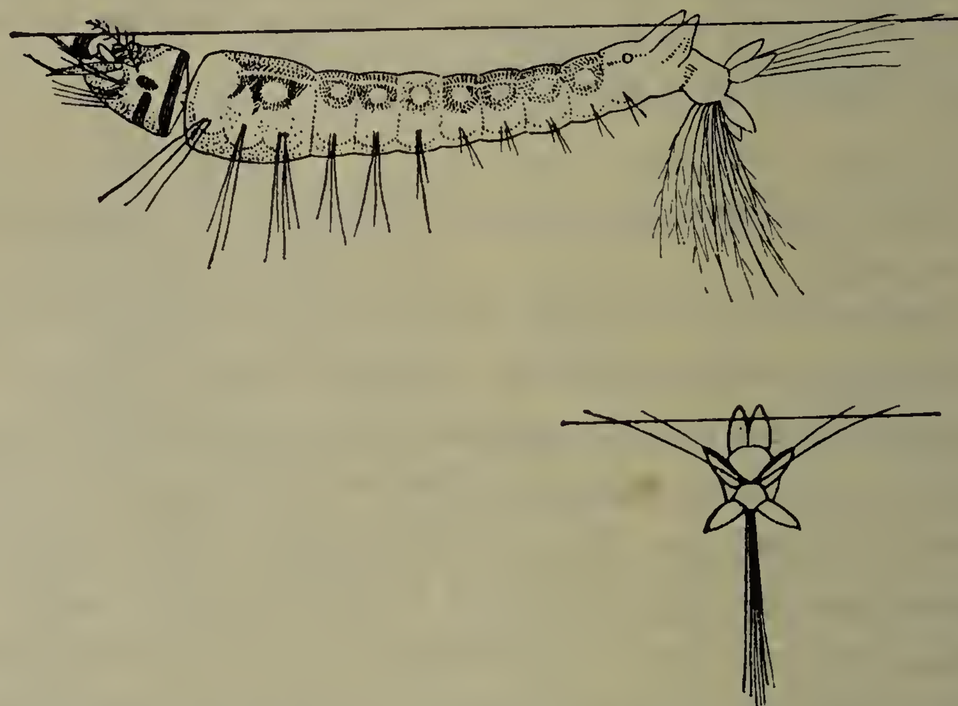


Fig. 139. — *Anopheles maculipennis*. Posizione della larva giunta alla superficie per respirare. La figura inferiore mostra la larva dal di dietro (da Manson) × 20 d.

cata, dura per anni, ciò che dimostra la grande tenacità delle generazioni schizogoniche e partenogenetiche.

La trasmissione dell'infezione dalle zanzare all'uomo può avvenire

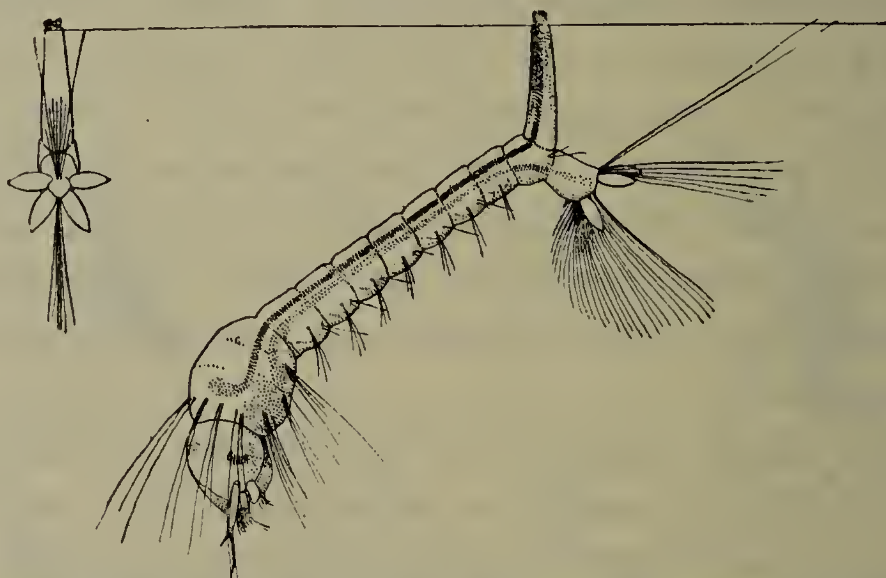


Fig. 140. — *Culex fatigans*; larva che è giunta alla superficie dell'acqua per respirare. A sinistra la larva è vista dal di dietro (da Manson). × 10 d.

per pochissime punture e forse anche per una sola. Una zanzara infetta può pungere ed infettare l'un dopo l'altro diversi individui. Nelle infezioni naturali il *tempo di incubazione* è di 8-10 giorni (16-19 giorni per la terzana comune) dopo la puntura. Negli anofeli il ciclo della riproduzione dei parassiti dura 15-20 giorni; un po' meno se la temperatura dell'ambiente è elevata.

Si crede che gli anofeli si infettino solo pungendo l'uomo ammalato, poichè fino ad ora non abbiamo argomenti che parlino in favore di una trasmissione ereditaria dell'infezione da zanzara a zanzara nè per le uova, nè per le larve che mangino eventualmente le zanzare infette o residui di esse. E così pure non conosciamo forme di plasmodi durature, capaci di vivere nell'ambiente, fuori del corpo della zanzara.

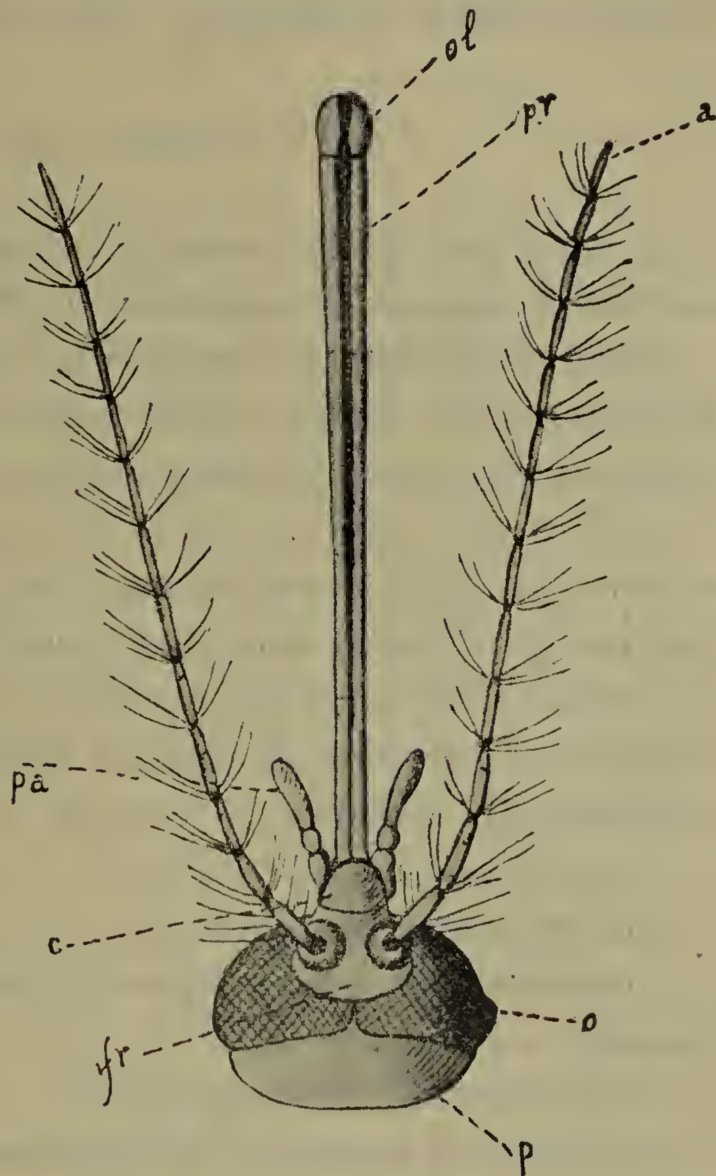


Fig. 141. — Testa di femmina di *Culex pipiens; pr*, proboscide che si vede col suo astuccio (labio) fesso in sopra, e che finisce con la *oliva terminale, ol; a*, antenna; *fr*, fronte; *c*, clipeo; *pa*, palpi più corti della proboscide (nella femmina); *o*, occhi; *p*, parte posteriore della testa (nuca) (da Ficalbi). $^{30}/_{1}$.

Se la malaria è indissolubilmente legata a certe condizioni geografiche ciò dipende dalla presenza degli anofeli (oltre che d'uomini malarici) e dalla qualità del terreno e dalla disposizione dalle acque (luoghi paludosi) che rendano possibile e facile la vita di questi insetti e tutto il loro ciclo di sviluppo.

A tutte queste nostre conoscenze su cui si basa la dottrina epidemiologica della malaria ora enunciata, si devono aggiungere alcune eccezioni, che sembrerebbero indebolire la dottrina stessa.

Una è che, come Celli e Gasperini osservarono, vi sono località palustri molto insalubri (palude di Fucecchio) senza propagazione di malaria, ad onta della *presenza d'anofeli* e dell'arrivo di malarici dal di fuori e dello scoppio di qualche caso, per lo più isolato, di febbre. Anche altri autori hanno confermato questo fatto di luoghi ricchi di anofeli senza malaria. Le spiegazioni di questa eccezione sono molte, varie nei diversi casi, e non sempre soddisfacenti.

L'altra eccezione è la seguente, che certe regioni tropicali, assolutamente disabitate e però senza possibilità, per gli insetti ematofagi, di infettarsi dall'uomo malato, sono intensamente malariche per i primi uomini che vi arrivano.

A questa obbiezione si può rispondere che, secondo Carazzi e secondo altri studiosi moderni, l'uomo non sarebbe l'unico ospite vertebrato del parassita malarigeno; anzi forse esso non sarebbe che un ospite accidentale, e forse in qualche mammifero selvatico delle regioni malariche andrebbe cercato l'ospite più comune.

VI. — Profilassi della malaria.

La profilassi della malaria ha un'importanza grandissima non solo sanitaria, ma anche economica e di civiltà.

Regioni disabitate povere e selvaggie, liberate dal flagello della malaria diventano fertili, ricche sedi di popoli sani e felici. È spesso un circolo vizioso quello dell'abbandono agricolo di una regione e della morbidità per malaria che rende la mano d'opera insufficiente e scarsa: solo la profilassi malarica bene eseguita può rompere questo circolo e salvare gli abitanti e la ricchezza di un paese. Questo attendiamo per le regioni del basso Piave e del basso Isonzo, regioni bellissime e sane, che la guerra ha dato in preda all'impaludamento, alla rovina agricola, alla malaria.

La profilassi malarica si fa in 4 direzioni:

la *profilassi chininica,*

la *protezione meccanica* degli individui contro la puntura delle zanzare,

la *distruzione delle zanzare,*

la *bonifica idraulica ed agraria del terreno.*

1. *La profilassi chininica* è fondata sul principio, che, se nel sangue di un individuo sano si trova disciolto un sale di chinino anche a piccola concentrazione, le forme giovani dei parassiti, che vi possono essere inoculate dalla puntura di un anofele infetto, vengono subito uccise. Perciò la malattia non si sviluppa.

Oltre alla ininterrotta somministrazione di chinino ai sani conviene imporre la cura obbligatoria prolungata della malattia, ossia il bonificamento umano (Golgi Gosio,), in epoca precedente all'epidemia, poichè, tranne casi eccezionali, nei primi cinque mesi dell'anno non vi sono zanzare malarifere, capaci d'infettare, ma soltanto uomini in cui persiste l'infezione acquisita nelle precedenti stagioni malariche (Grassi).

Affinchè la cura coi preparati di chinino riesca efficace, il Grassi raccomanda di tener presenti le seguenti circostanze:

a) Che gli *anofeli* si infettano coi *gameti,* che trovano nel sangue dell'uomo malato; i gameti però si possono trovare anche in coloro che solo apparentemente sono guariti (Dionisi).

b) Anche persone chininizzate possono essere pericolosi serbatoi di virus, poichè, ad onta di ciò, i loro gameti si sviluppano negli anofeli che li pungono.

c) Gli individui che si curano e sono apparentemente guariti, possono facilmente recidivare e riescire così pericolosi, come sorgenti d'infezione di anofeli.

d) Pericolosi per le stesse ragioni sono i malati di forme leggere e che non si curano.

2. *La protezione meccanica* di tutti gl'individui sani ed ammalati si fa con reti metalliche, applicate alle porte e alle finestre delle abitazioni, con zanzariere e con mezzi somiglianti che impediscano l'entrata degli anofeli nelle stanze da letto e la puntura. È necessario proteggere anche gli infermi dalle punture, affinchè non si infettino sempre più gli anofeli della regione.

3. *La distruzione delle zanzare* può esser tentata, spandendo un velo di petrolio (che uccide le larve delle zanzare) nelle acque stagnanti, e promovendo lo scorrere delle acque in modo che uova, larve, e ninfe degli anofeli siano trasportate via. Alcuni pesci (della famiglia dei persici) si nutrono con larve di zanzare e possono liberarne le acque.

4. Le *bonifiche idrauliche e agrarie* hanno la più grande importanza se eseguite su larghissima scala. Come sopra si è accennato, il risanamento geografico e il risanamento della malaria di una regione vanno di pari passo, e sono legati scambievolmente da una relazione di causa ad effetto. La coltura intensiva del terreno e il regime delle acque sono i due punti essenziali da tener presenti nella lotta contro la malaria.

Appunti bibliografici.

Sulla malaria si consulti il libro di Marchiafava e Bignami, *La infezione malarica*, Milano 1902, che contiene la bibliografia italiana più importante.

Si vedano anche gli *Atti della Società per lo studio della malaria*, la Rivista *Malaria*, gli *Studi di uno zoologo sulla Malaria* del Grassi, (Roma 1901), la pubblicazione di Celli, *La malaria secondo le nuove ricerche*, Roma 1899; inoltre: Ficalbi, *20 specie di zanzare*, Firenze 1899; le ricerche del Golgi e della sua scuola, pubblicate in varie annate dell'*Archivio per le scienze mediche*, nei *Beiträge v. Ziegler*, vol. IV e VII; nella *Zeitschr. f. Hygiene*, vol. X; nel *Centralbl. f. Bakt.*, vol. XV. Si veda il capitolo del Dionisi in Lustig, *Malattie infettive*, Vol. II, Milano, 1915.

Carazzi, *Parassitologia animale*, Milano 1913.

Hartmann e Schilling, *Die pathogenen Protozoen*. Berlin, Springer, 1917.

Prowazek, *Malaria degli uccelli. Handbuch der pathogenen Protozoen*, 1912.

Da Rocha-Lima e Werner, *Arch. f. Schiff-und Tropenhyg.*, vol. 17, 16, 1913.

CAPITOLO V.

Infezioni da altri diversi protozoi.

I. — Amebosporidi.

Sono entoparassiti, in generale polinucleati, viventi in parte nelle cavità e in parte entro o fra le cellule dei tessuti. Le forme giovani sono ameboidi. Si moltiplicano ora agamicamente (*schizogonia, plasmotomia*) ora sessualmente. Le due fasi non sono a separazione netta, ma spesso si intrecciano fra loro. Dopo la fecondazione si producono le *spore*, che hanno particolari caratteri e talvolta posseggono filamenti raggomitolati che si svolgono dietro adatti stimoli.

1. *Mixosporidi.* — Si presentano come grossi ammassi protoplasmatici con molti nuclei e con spore originate in seguito a processi di autogamia, e che vivono in varie cavità (celoma, vescica urinaria) o nei tessuti (infiltrazione diffusa) di pesci diversi.

Fra questi ricorderemo il *myxobolus pfeifferi* scoperto da Théloan in un'epidemia dei barbi della Mosella, il *myxobolus neurobius* delle trote scoperto da Schuberg e Schröder e la *lentospora cerebralis* (Hofer) che produce una strana malattia dei salmonidi, in cui questi pesci eseguiscono movimenti rotatori in tutti i sensi.

2. *Microsporidi.* — Sono parassiti di diversi artropodi e si localizzano nelle cellule di tutti gli organi di questi animali. Si sviluppano pure nei pesci, nei quali producono grosse neoformazioni somiglianti a tumori, che hanno destato l'interesse dei patologi in riguardo alla eziologia generale dei neoplasmi. Di recente si è visto che possono parassitare anche altri protozoi (gregarine). Hanno dimensioni molto piccole e producono spore piccolissime, elissoidi o a forma di pera.

Fra i microsporidi il più importante e il più studiato è quello detto *nosema bombycis* (Naegeli) che produce la *pebrina* del baco da seta. Altre specie di *nosema* infettano le api, altri insetti e il *lophius piscatorius*, un pesce dei nostri mari, in cui il parassita assale le cellule gangliari del sistema nervoso centrale e vi produce una enorme ipertrofia.

3. *Sarcosporidi.* — Sono parassiti dei muscoli dei mammiferi. Hanno un corpo voluminoso, il così detto *pansporoblasto* od *otricolo, psorospermico*, entro cui sono contenuti gli *sporoblasti*, corpi ovali o rotondi con nucleo e protoplasma ricco in *granuli metacromatici:* ogni sporoblasto si divide in due *spore reniformi* o *falciformi (sporozoiti)*.

Gli otricoli dei sarcosporidi possono essere anche ben visibili ad occhio nudo, lunghi talora 20 o più mm. (come quelli della *sarcocystis tenella*); quando sono maturi, sono pieni di spore falciformi, essendosi tutti gli sporoblasti trasformati in spore.

Le affezioni da sarcosporidi (*sarcosporidiosi* o *psorospermosi*) sono comuni in vari mammiferi domestici, e anche l'uomo può esserne infetto. Il parassitismo da sarcosporidi ha conseguenze varie a seconda dei muscoli invasi e può essere mortale, se sono invasi i muscoli respiratori od il miocardio. Braun e Teichmann hanno studiato una tossina dei sarcosporidi e precisamente della *sarcocystis (sarcosporidina)*.

L'infezione dei mammiferi carnivori avviene per es., se un animale si nutre di carni di altro animale parassitato; non si sa bene come avvenga l'infezione degli erbivori.



Fig. 142. — *Sarcocystis tenella*, spora (da Erdmann). × 2500.

Ricordiamo la *sarcocystis tenella* dei muscoli di pecora e di altri ruminanti, con cui è facile infettare sperimentalmente i topi; la *s. muris*; la *s. blanchardi* del cavallo.

Nell'uomo si è descritto pure qualche raro caso di sarcosporidiosi (da *s. lindemanni*).

4. *Aplosporidi*. — Sono organismi che si avvicinano molto ai funghi e si possono artificialmente coltivare. Sono parassiti di anellidi, crostacei e pesci. Le forme vegetative hanno più nuclei e appaiono ora come plasmodi nudi, ora come racchiusi in cisti.

La specie più importante è il *rhinosporidium seeberi* o *rh. kinealyi* trovato in un polipo nasale di un uomo, e poi da O'Kinealy in un indigeno di Calcutta. È stato poi trovato in altre regioni dell'India e da Theiler nell'Africa del Sud nei cavalli. La situazione di questo microrganismo fra gli aplosporidi non è però decisamente sicura.

II. — Sporozoi.

Sono entoparassiti mononucleati che, nello stato adulto, non hanno organuli di movimento. Non hanno neppure vacuoli pulsanti. Si riproducono per schizogonia, gametogonia e sporogonia. I gameti hanno ciglia. Vi è produzione di cisti con grande numero di sporozoiti.

In questa classe hanno per noi importanza i soli *coccidi*.

I coccidi sono parassiti endocellulari, ed a preferenza delle cellule epiteliali, in ispecie dell'intestino e ghiandole annesse. Hanno forma rotonda od ovale, si moltiplicano per scissione multipla (schizogonia) entro le cellule parassitate, e da questa schizogonia hanno origine tanti giovani schizonti (merozoiti), di forma allungata che penetrano in nuove cellule epiteliali dello stesso ospite, e così si ripete questo ciclo asessuale di vita. Però alcuni schizonti evolvono a gametociti e precisamente a microgametociti con abbondante cromatina e protoplasma chiaro e macrogametociti con meno cromatina e protoplasma ricco di sostanze di riserva.

Il macrogametocito diventa, mediante maturazione (riduzione cromatica) il macrogamete; il microgametocita si risolve, lasciando un corpo residuale, in numerosi microgameti, allungati, con due flagelli, uno per estremità (nella *eimeria schubergi*, ospite di un millepiedi). Si vede la grande analogia coi plasmodi, quando si sostituisca la cellula epiteliale al globulo rosso da questi ultimi parassitata. Un'altra differenza però interviene ora, e consiste nel fatto che, mentre nei plasmodi la fecondazione avviene in un altro ospite (invertebrato), qui la fecondazione ha luogo nello stesso ospite. Essa avvenuta, il macrogamete fecondato si incista, diventando un'*oocisti*, e quindi va incontro ad un processo di sporogonia: nell'oocisti si formano così degli sporoblasti a doppio involucro ed ogni sporoblasto dà origine a due sporozoiti; frattanto l'oocisti matura, piena di sporoblasti e sporozoiti, è eliminata nel mondo esterno e serve alla infezione di un nuovo ospite, per lo più della stessa specie: nel suo tubo digerente, la ciste è digerita, e gli sporozoiti sono messi in libertà e penetrano in cellule epiteliali sane per ricominciarvi il ciclo agamico.

Fra i coccidi patogeni per gli animali superiori ricordiamo la *eimeria etiedae*, che parassita gli epiteli intestinali ed i canali biliari del coniglio; produce la comune *coccidiosi* di questo animale. Essa produce anche la così detta *diarrea rossa dei vitelli*. Anche nell'uomo si può avere una coccidiosi epatica da questo coccido sebbene molto raramente, ed una sintomatologia ricordante quella della cisti da echinococco o di una angiocolite suppurativa.

In vari altri mammiferi si hanno forme di coccidiosi più o meno simili alle precedenti. Si hanno coccidiosi in vari uccelli.

III. — Ciliati.

Sono protozoi, che hanno per organuli di movimento delle *ciglia* numerose, a disposizione varia, costituite da un filamento assiale e da un sottile involucro protoplasmatico, impiantantisi su un *corpo basale*. Hanno una *pellicola,* un *citostoma,* un *citopigo,* dei *vacuoli pulsanti*. Posseggono due nuclei: un nucleo somatico o *macronucleo,* un nucleo piccolo o sessuale o riproduttivo o *micronucleo;* il primo interessato nelle funzioni nutritive, il secondo portatore della cromatina generativa e prendente parte all'atto sessuale, che decorre come tipica *coniugazione*. I ciliati però si moltiplicano anche per divisione semplice.



Fig. 143. — *Balantidium coli* (da Hartmann). × 500 d.

Ricordiamo qui, di forme parassite, non numerose del resto, la *opalina ranarum,* che vive nell'intestino e nella cloaca delle rane ed ha un corpo ovoide con un curioso nucleo, fatto come da tante vescicole.

Per la patologia ha qualche importanza il *balantidium coli,* che è parassita dell'intestino del porco, ma può parassitare anche l'uomo, causando delle enterocoliti (così detta *dissenteria da balantidium*), specialmente in Russia e in Germania; esso ha corpo ovoide, coperto di ciglia, con una piccola zona adorale (cioè una zona di grosse ciglia e membranelle attorno al citostoma, quale si riscontra in tutto un gruppo di ciliati); macronucleo reniforme. Questo ciliato è lungo 80-100 μ, largo 40-60 μ.

Appunti Bibliografici.

Oltre le opere più volte citate vedasi:

Erdmann, *Centralbl. f. Bakt,* I orig., Vol. 35, 1910 (sui *Sarcosporidi*).

Negri A., *id.*, Vol. 45 e 55, 1910 (sui *Sarcosporidi*).

Teichmann e Braun, *Arch. f. Protistenkunde,* Vol. 22, 1911 (sui *veleni dei sarcosporidi*).

CAPITOLO VI.

Le spirochete patogene.

Seguendo la classificazione di Hartmann, trattiamo di questo gruppo di microrganismi in appendice ai protozoi patogeni. Non mancano autori, che seguitano a considerare le spirochete come microrganismi vegetali e precisamente come bacteri: di recente anche Dobell è tornato a sostenere la natura bacterica di questi organismi. Ma molti fatti parlano recisamente per la natura protozoaria; e specialmente per i medici risalta ancor più la parentela di questi parassiti coi protozoi se si pensa alle analogie numerose fra malattie da spirochete o *spirochetosi* e certe malattie protozoarie, specialmente le tripanosomiasi.

Certo è che si ha a fare con microrganismi a struttura molto elementare, che forse rappresentano un ponte di passaggio fra protozoi e bacteri; l'analogia formale sussiste specialmente cogli *spirilli,* bacteri a forma di spirale o segmento di spirale. Però fra spirilli e spirochete c'è una differenza sostanziale; i primi sono rigidi, avendo probabilmente, come tutte le cellule vegetali, una spessa membrana cellulare; le seconde sono flessibili, a spire non rigide, ma di forma variabile e contengono probabilmente degli elementi elastici, per es., in qualche caso un rudimentale flagello nell'orlo di una rudimentale membrana ondulante (Hartmann), dimostrando così una la loro analogia coi flagellati.

Del resto le spirochete sono assai diverse fra loro per forma e volume: alcune sono piccole, a spire fitte e più stabili, altre sono di discrete dimensioni (come la *spirochaeta balbiani,* descritta nello stomaco delle ostriche, che può essere lunga fino 180 μ) e posseggono una membrana ondulante. Un flagello libero si riscontra di rado. Il corpo spiraliforme contiene della cromatina in tutta la sua lunghezza, cioè esiste un *nucleo diffuso,* o *apparato cromidiale,* che richiama le condizioni di certi bacteri.

La moltiplicazione si fa per scissione trasversale (come per i bacteri) o più spesso longitudinale (carattere differenziale dai bacteri, in ispecie dagli spirilli). Non si sa nulla di preciso su eventuali cicli vitali e fasi sessuate in ospiti intermedi. Per certe spirochete si sono ammesse *forme di riposo,* a spiegare i lunghi periodi di latenza delle malattie relative.

Hartmann distingue l'ordine della spirochete in quattro famiglie: *spirochaeta*, *cristipira*, *spirosoma* (della febbre ricorrente) e *treponema*

(della sifilide), e Noguchi aggiunge la famiglia detta *leptospira*, a cui appartengono le forme scoperte più di recente nell'ittero emorragico e nella febbre gialla.

Le *spirochetosi* o malattie da spirochete sono numerose e importanti, in genere sono esotiche e tropicali. Ricordiamo che esistono non poche spirochete che vivono da saprofiti innocui o quasi in varie cavità naturali dell'uomo o degli animali e su certe mucose; specialmente hanno importanza per il medico, per il caso non raro di dover ricorrere ad una diagnosi differenziale con spirochete patogene, quelle che si trovano nella bocca e sulle mucose genitali. Nella bocca abbiamo la *spirochaeta buccalis*, lunga 12-20 μ, a spire irregolari e piatte, offrente spesso un flagello ed una membranella ondulante, la *spirochaeta dentium*, lunga 5-10 μ, a spire più strette e regolari, ecc. Sui genitali esterni troviamo spesso la *sp. refringens*, che somiglia alla *sp. buccalis* ed è però non difficile a distinguersi dalla patogena *sp. pallida*.

Le spirochete patogene, a seconda della loro localizzazione e delle proprietà patogenetiche, si distinguono pure in due classi: *spirochete del sangue* o *emospirochete* e *spirochete dei tessuti*.

I. — Spirochete delle febbri ricorrenti.

Ci sono vari tipi o varietà di *febbre ricorrente* secondo i diversi paesi, dipendenti da spirochete che sembra ormai debbano considerarsi come specie diverse, sebbene assai simili fra loro. La *febbre ricorrente* consiste in una affezione dell'uomo, caratterizzata da attacchi di febbre della durata di alcuni giorni separati da intervalli di apiressia, pure di vari giorni: i singoli attacchi successivi vanno generalmente facendosi più lievi e spesso il paziente guarisce dopo 2-4 attacchi; ma può anche morire in uno degli attacchi febbrili, per lo più nella crisi di esso. Si ha di regola tumefazione splenica. Le spirochete sono numerose nel sangue durante i periodi febbrili, scarse o mancanti nei periodi durante cui si rifugiano nella milza ed in altri organi interni. Le febbri ricorrenti presentano caratteri clinici un po' diversi nei diversi paesi; ciò che armonizza bene colle diversità morfologiche e di azione patogena per gli animali, dimostrate dai diversi tipi di spirochete. Oggi possiamo distinguere le seguenti varietà o specie di spirochete quali agenti di febbri ricorrenti:

1.° la *spirochaeta Obermeyeri* o spirocheta di Obermeyer, descritta nel sangue dei malati di febbre ricorrente europea da Obermeyer fino dal 1868-1873. Nel sangue si vedono forme lunghe (16-19) μ) e brevi (7-8 μ); le prime risultano forse di 2 o 3 spirochete messe in fila ed

unite. È patogena per le scimmie, i ratti, i topi (infezione dalle scimmie);

2.° la *spirochaeta Duttoni,* che produce la ricorrente africana o *tick fever* (febbre da zecche). Ha azione patogena sperimentale simile alla precedente, ma più spiccata; nel ratto e nella cavia le spirochete si moltiplicano enormemente in circolo. È forse più lunga della precedente;

3.° la *spirochaeta Carteri,* che produce la febbre ricorrente indiana;

4.° la *spirochaeta Novyi,* che produce una febbre ricorrente americana, simile più alla *sp. Obermeyeri* che alla *sp. Duttoni;*



Fig. 144. — *Spirilli della febbre ricorrente,* da un preparato di sangue (scimmia) del dott. Polverini a Bombay. Ingr. 1000 d.

5.° la *spirochaeta berbera,* che produce la febbre ricorrente algerina (Sergent), che alcuni non vogliono distinguere dall'europea. Però la *sp. berbera* è differenziabile dalla *sp. Obermeyeri* per vari caratteri, anche di azione patogena; la *sp. berbera* è bensì patogena per le scimmie, ma lievissimamente per i topi e ratti.

Queste le principali spirochete della febbre ricorrente; dobbiamo aggiungere che esse sono di regola ben differenziabili fra di loro colle reazioni immunitarie: il siero di un animale o di un uomo guarito, dalla *sp. Duttoni,* agglutina *in vitro* o distrugge (azioni litica) la *sp. Duttoni,* ma non gli altri tipi spirochetici; lo stesso può dirsi di sieri specifici per le altre spirochete.

In genere dunque pare non esservi fra i vari tipi una reciprocità di reazioni immunitarie, il che appoggia l'opinione della diversità delle varie specie di spirochete ora enumerate (Manteufel).

Di recente è riescita a Noguchi la coltura di quasi tutte queste forme di spirochete in mezzi strettamente anaerobi.

Queste spirochete hanno come agenti trasmettitori alcuni *artropodi:* la meglio conosciuta sotto questo punto di vista è la *sp. Duttoni* (febbre ricorrente africana), che è trasmessa da zecche della famiglia degli *argasidi* e precisamente dall'*ornithodorus moubata.* Questo acaro punge il malato; la spirocheta, arrivata nel tubo digerente della zecca, perde la mobilità e la forma, si trasforma in minuti granuli simili a cocchi, che si moltiplicano (fase sessuata?) e passano poi nei tubi Malpighiani

e negli ovari della zecca. *La prole di questa nasce perciò infetta*, e precisamente alberga la spirocheta sotto forma di piccoli corpi cro-



Fig. 145. — *Argus persicus*, ingrandito circa 8 volte. *A*, dal ventre; *B*, dal dorso (da Doflein).

matinici nei tubi Malpighiani, donde esse sono eliminate colle feci, sicchè, quando la zecca si alimenta sull'ospite (uomo), esse sono capaci

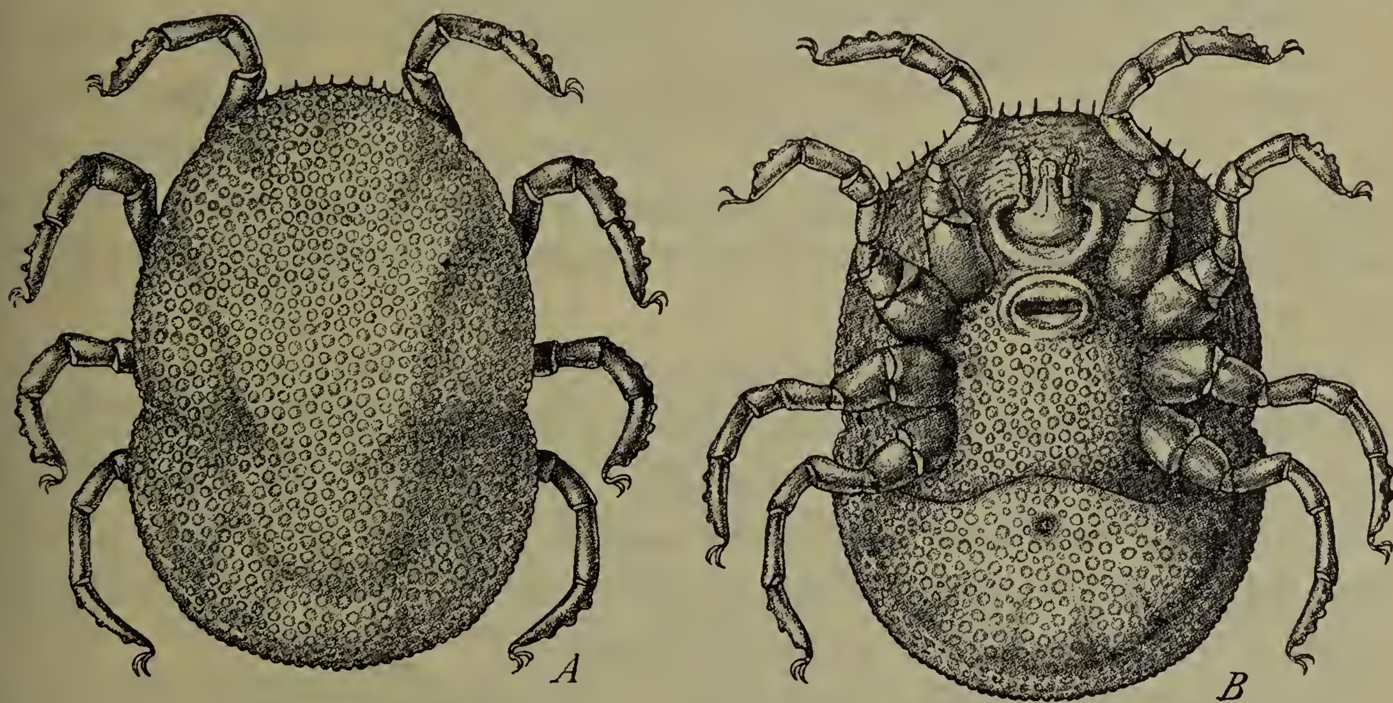


Fig. 146. — *Ornithodoros moubata*, ingrandito circa 6 diametri. *A*, prono; *B*, supino (da Doflein).

di penetrare attraverso la ferita fatta dal morso dell'acaro e così di infettare l'ospite stesso (Castellani e Chalmers). La zecca di seconda generazione può restare infettante per mesi; sembra che anche possa trasmettere l'infezione alla terza generazione.

Per le altre quattro forme di spiroteche l'ospite intermedio è meno sicuro e meno studiata l'evoluzione del parassita: pare che la ricorrente algerina sia trasmessa dai pidocchi, quella europea dalle cimici e forse anche dai pidocchi: gli stessi insetti sono incolpati della trasmissione delle altre forme di febbre ricorrente.

II. — Spirocheta pallida o treponema pallidum. - La sifilide.

1. *Eziologia della sifilide.* — Il *treponema pallidum* o *spirochaeta pallida* è l'agente eziologico della sifilide, e fu scoperto nei prodotti morbosi da Scaudinn nel 1905. È una spirocheta sottile, delicata, debolmente rifrangente, epperò non facilmente visibile a fresco, difficilmente colorabile (occorre prolungare molto l'azione delle sostanze coloranti, oppure occorrono particolari mordenzature), lunga 10–20 μ a spire fitte, numerose, regolari, di forma costante a piccolo raggio di curvatura; fra le spirochete non patogene quella che più le somiglia è la *sp. dentium* (Hartmann). Agli estremi non sono rari prolungamenti simili a flagelli; talora un'estremità termina ad ansa o a piccolo semicerchio regolare, la moltiplicazione si fa per scissione longitudinale.



Fig. 147. — *Spirochaeta pallida* da culture su siero semicoagulato di cavallo. Colorazione di Giemsa. Ingr. 1000 d. (da Kolle-Wassermann, 2.ª ed.).

Recentemente E. H. Ross ha descritto tutto un completo ciclo vitale, con fasi di schizogonia e di sporogonia; la forma tipica di spirocheta sarebbe un microgamete di un presunto telesporidio; ma mancano per ora conferme. Piuttosto pare che esistano *forme di riposo* o *di latenza* (Schaudinn) negli organi profondi negli animali infetti, il che spiegherebbe i lunghi periodi di salute dei sifilitici.

La *sp. pallida* ha poca resistenza; i disinfettanti, il calore il disseccamento l'uccidono rapidamente. È molto sensibile ai saponi, ai sali biliari, alle saponine.

2. *Decorso dell'infezione.* — La *sifilide* è una malattia che in condizioni naturali è propria solo dell'uomo: essa ha un decorso diviso in vari stadi o periodi. Dopo un'incubazione di 3-4 settimane circa

compare il *sifiloma primitivo,* nel punto di penetrazione della spirocheta nell'organismo, cioè su un punto della cute o di una mucosa, nel più dei casi sulle mucose genitali, avendo la malattia generalmente, ma non sempre, una origine venerea. Fra i casi più comuni di sifilide di origine non venerea citiamo la sifilide da allattamento, eppoi, beninteso, le forme ereditarie. Il sifiloma primitivo è dapprima una specie di papula a base dura, indolente, che presto si erode superficialmente eppoi si

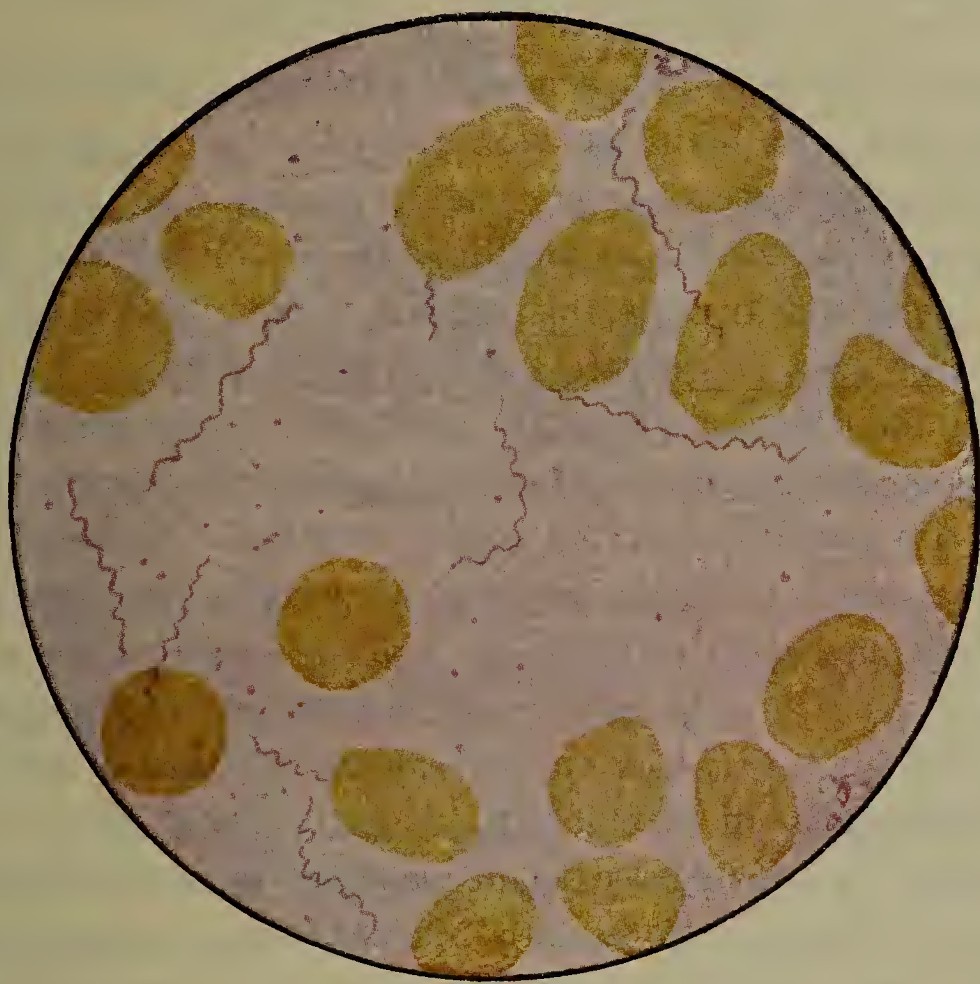


Fig. 148. — *Spirochaeta pallida.* Da una placca mucosa; preparato per striscio, fissazione in alcool, colorazione col metodo di Giemsa. Ingr. 1600 d. (da Kolle-Wassermann, 2.a ed.).

trasforma in un'ulcera poco secernente, a margini netti e di durezza cartilaginea caratteristica, non dolente o poco, non sanguinante, ben di rado multipla, di regola unica. Ben tosto le ghiandole linfatiche regionali ed i linfatici locali (per es., il linfatico dorsale del pene ed il gruppo superiore mediale delle ghiandole linfatiche inguinali per un sifiloma al glande) si tumefanno e divengono notevolmente duri; si parla di tumefazione delle ghiandole satelliti o di *pleiade ghiandolare* o *ganglionare.*

Quindi, dopo qualche altra settimana (seconda incubazione di qualche autore) si passa al *periodo secondario,* in cui l'infezione si generalizza: tumefazioni ghiandolari diffuse, lievi febbricole, anemizzazione, caduta di capelli, spesso aumento di volume della milza, fatti nervosi

diversi di natura funzionale, ma anche talora con espressione anatomica (precoce pleocitosi del liquido cerebro-spinale), e sopratutto manifestazioni eruttive cutanee e mucose, a carattere svariatissimo dalla roseola (di regola la prima manifestazione cutanea) alle papule alle forme papulo-pustolose o bollose (penfigo sifilitico). Queste manifestazioni hanno generalmente il carattere di non essere pruriginose e tendono a guarire, lasciando, per le forme ulcerose, cicatrici stellate o irregolari. Quanto più la sifilide invecchia, tanto più le manifestazioni tendono a localizzarsi e ad approfondirsi.

Il *periodo terziario*, non sempre nettamente distinto dal secondario, è caratterizzato da manifestazioni in sede diversa, per lo più viscerali, di tipo granulomatoso, le così dette *gomme*, cioè noduli di volume vario, con tendenza al rammollimento, circondati per lo più da una zona di sclerosi. In questo periodo si hanno sclerosi diffuse, fatti degenerativi vari, sopratutto nel sistema nervoso.

La paralisi progressiva e la tabe dorsale sono ormai da considerarsi come *forme tardive* di sifilide del sistema nervoso, con gravi fatti degenerativi predominanti su quelli flogistici. Oltre che il sistema nervoso, la sifilide terziaria colpisce con predilezione i vasi (endoarterite di Heubner, mesoaortite di Heller); ma si può dire che non c'è organo o tessuto in cui non possano manifestarsi lesioni sifilitiche terziarie: quindi la sifilide tardiva ha una enorme importanza in medicina interna, in neuropatologia, in psichiatria, in ogni specialità.

La sifilide ha un decorso lungo, con tendenza alle recidive, separate da periodi di latenza talora lunghissimi: in ciò somiglia a molte altre malattie protozoarie. Si può dire che la spirocheta pallida, può abituarsi successivamente a sempre nuove schiere di anticorpi e dà sempre nuove recidive. A ceppi recidivi, diventati altamente resistenti, si dovrebbero le forme più tardive, quelle che venivano fino a poco fa ritenute come *metasifilitiche* (tabe, paralisi progressiva, ecc.).

Il sifilitico è immune di fronte alla reinfezione, anche nei periodi di latenza: guarita però veramente la malattia, scompare l'immunità ed è possibile la reinfezione. Si sono viste reinfezioni dopo cure col salvarsan. L'immunità è perciò condizionata alla presenza del *virus* nell'organismo.

3. *Alterazioni istologiche.* — Le *alterazioni istologiche* nei processi sifilitici meritano un breve cenno: nel sifiloma iniziale si ha un processo di *endovasculite* (Banti) dei vasi venosi e linfatici, consistente in proliferazione degli endoteli di rivestimento di questi, ed un processo di *perivasculite* (Banti), consistente nell'infiltrazione perivasale della parete vasale stessa con *plasmacellule* di Unna-Marshalko.

Questa infiltrazione con plasmacellule è altamente caratteristica per il sifiloma e per molte altre lesioni sifilitiche. Il tessuto si fa edematoso, i fasci di connettivo vengono in parte distrutti, in parte si ipertrofizzano, si fanno ialini, e conferiscono al sifiloma la loro durezza caratteristica (Banti). Alle plasmacellule si aggiungono cellule giganti, fibroblasti proliferati, e si viene così ad avere l'aspetto di un vero tessuto di granulazione, che ha però come impronte speciali i fatti di vasculite (anche endoarterite) e la ricchezza in plasmacellule.

L'epidermide si disgrega sopra a questo nodulo granulomatoso e così nasce l'erosione, che approfondendosi (anche per penetrazione secondaria di piogeni) diventa un'ulcera. In tutte le manifestazioni sifilitiche secondarie il processo fondamentale è lo stesso; focolai di infiltrazione con abbondanza di plasmacellule e con fatti di endo- e perivasculite accentuati: tali sono le papule, le placche mucose, ecc.: naturalmente intervengono fatti secondari a carico dell'epidermide (disfacimento o iperplasia), possono aversi infezioni secondarie (eruzioni pustolose), ecc.

La *gomma*, che, come si è detto, caratterizza il periodo terziario, consiste essenzialmente in un vero *granuloma*, con le solite caratteristiche fondamentali (v. nel II volume i capitoli sull'infiammazione). Si tratta di noduli di varie dimensioni, duri dapprima, poi rammollentisi, che risultano di plasmacellule, fibroblasti, qualche cellula gigante, contenute in un reticolo connettivale, che è quello fondamentale dell'organo: esistono i soliti fatti di vasculite, con proliferazione degli endoteli e infiltrazione delle pareti dei vasi. La gomma, come in tutti i granulomi, va incontro presto a regressione: si produce nel centro del nodulo una necrosi ialina, con cariolisi nucleare, con obliterazione di alcuni, ma *mai di tutti* i vasi del granuloma, per trombosi, e questa necrosi si diffonde verso la periferia. Ivi hanno luogo fatti di trasformazione fibrosa, che tendono ad incapsulare il tessuto necrosato, e d'altro lato inviano propaggini connettivali verso il resto del tessuto o dell'organo sano.

Nell'insieme la gomma somiglia assai al tubercolo, sebbene la disposizione dei diversi elementi sia meno regolare. Non vi si vedono le zone del tubercolo tipico: ma anche i tubercoli sovente non offrono tale disposizione, in specie nei conglomerati di tubercoli, nelle infiltrazioni tubercolari diffuse, ecc. Il Banti così riassume i caratteri differenziali fra gomma e tubercolo:

a) Nel tubercolo i vasi sanguigni sono sempre obliterati, nella gomma sono, almeno in parte, pervii.

b) Nella parte caseosa del tubercolo si trovano facilmente frammenti di cromatina, che sogliono mancare nella gomma.

c) Nella parte caseosa della gomma sono a lungo riconoscibili, per la loro forma, gli elementi cellulari morti, che nel tubercolo invece si disfanno in un detrito granulare.

d) La neoformazione di tessuto connettivo intorno alla gomma è più costante e più estesa che nei tubercoli.

Rimandiamo ai trattati di anatomia patologica per particolari sulle lesioni arteriose sifilitiche (endoarterite di Heubner. aortite di Heller), sulla sifilide dei centri nervosi e specialmente sulle lesioni nelle forme dette fino a poco tempo fa metasifilitiche (paralisi progressiva, tabe, ecc.): queste ultime sono state studiate sopratutto da Nissl e da Alzheimer e dai loro allievi.

4. *Trasmissione ereditaria della sifilide.* — La sifilide, oltre che *acquisita* (*per contagio diretto*), può essere *congenita* o *ereditaria* (v. pag. 151).

La trasmissione alla prole è tanto più probabile quanto più fresca è l'infezione nei genitori o in uno di essi. Il feto sifilitico spesso non arriva a termine di sviluppo, a causa delle gravi lesioni placentari: onde gli aborti frequenti nella discendenza dei sifilitici. Il bambino può nascere vivo o morto, con lesioni già avanzate: epatiche, spleniche, ossee (osteocondrite sifilitica), polmonari (polmonite bianca), vasali, nervose (anomalie di sviluppo, meningo-encefalomieliti, ecc.); oppure può nascere apparentemente sano e manifestare lesioni caratteristiche cutanee e mucose o viscerali nelle prime settimane dopo la nascita. Infine può darsi che il figlio di sifilitici stia sano per anni, od offra solo delle stigmate di eredosifilide, che sono da interpretarsi come esiti di processi pregressi; e tardivamente, nella seconda infanzia, nell'adolescenza ed anche dopo, presenti forme morbose di natura specifica (sifilide ereditaria tardiva): gomme cutanee, lesioni ossee, malattie del sistema nervoso (i casi di *syphilis hereditaria tarda* di Homèn, la paralisi progressiva e le tabi giovanili o infantili, ecc.).

Come la madre sifilitica può infettare per via placentare il feto, così il feto sifilitico per infezione di origine paterna potrebbe infettare la madre per via placentare (sifilide da concepimento).

5. *Reperto delle spirochete.* — La spirocheta si trova abbondante nel sifiloma iniziale, ove essa si moltiplica attivamente, penetrando poi nelle ghiandole linfatiche e successivamente nel sangue e quindi depositandosi negli organi più svariati a dare le diverse localizzazioni. Si dimostra su preparati fissati e colorati o, in certi casi, a scopo di

pronta diagnosi, mediante semplice esame in campo oscuro, col sistema dell'ultramicroscopia, nei secreti e nei prodotti di raschiamento delle lesioni sospette.

Le spirochete si trovano inoltre numerose nelle lesioni secondarie; scarse e non sempre reperibili nelle lesioni terziarie, che sono pertanto molto meno contagiose che non le primarie e secondarie. Abbondanti sono i parassiti in quasi tutte le forme di sifilide ereditaria. Nel sangue dei sifilitici, anche secondari, il reperto positivo è piuttosto difficile; infatti la spirocheta pallida è un parassita dei tessuti, non del sangue, come sarebbero invece, ad es., le spirochete della febbre ricorrente e nel sangue essa si trova solo transitoriamente e probabilmente non vi si moltiplica. Nei tessuti la spirocheta sta per lo più nelle lacune linfatiche e presso i vasi sanguigni; si sono viste forme intracellulari in certi organi.

Oggi è accertato il reperto di spirochete specifiche nel sistema nervoso dei paralitici progressivi e dei tabetici ed è accertata anche la natura sifilitica di queste affezioni (Noguchi, Levaditi e molti altri). Pare che le spirochete siano, al contrario che nelle altre forme di sifilide, lontane dai vasi, nei pressi delle cellule nervose, il che spiegherebbe la resistenza di queste malattie alle cure specifiche, con rimedi che si diffondono naturalmente per la via sanguigna.

Interessante è che lo sperma dei sifilitici in due casi (Finger e Landsteiner) si rivelò infettante per gli animali, dimostrando così di contenere il germe: ciò è stato riconnesso con la spiegazione della trasmissione dell'infezione *per via genitale paterna*.

6. *Coltivazione della spirocheta.* — La *spirochaeta pallida* è coltivabile: dopo i tentativi di Schereschewsky e di altri, riesciva recentemente ad Hoffmann ed a Noguchi di ottenere l'agente specifico della sifilide in cultura pura. Noguchi usa acqua-siero (cavallo, coniglio), in ambiente anaerobico, con pezzi di organi freschi di coniglio, per accentuare l'anaerobiosi: inoltre usa agar-ascite, come terreno solido, con le stesse precauzioni di anaerobiosi. Hoffmann usa agar-siero ed ha con le culture pure riprodotto la sifilide sperimentale: sicchè ogni dubbio sul valore eziologico della spirocheta pallida è ormai allontanato. Altri metodi consimili sono usati da Arnheim e da altri ricercatori. Lo sviluppo è sempre lento, sotto forma di aloni delicati attorno ai frammenti di materiale insemenzato. Sono possibili trapianti in lunghe serie.

7. *Sifilide sperimentale.* — Col materiale sifilitico umano (ed ora può dirsi anche con culture pure) si riproduce una *sifilide sperimentale* in vari animali. Fino dal 1903 riescì a Metschnikoff e Roux

di infettare lo chimpanzè; da allora si è accertato che le scimmie sono ricettive alla sifilide, quelle antropomorfe più delle scimmie inferiori, che pure sono sensibili (Nicolle). Nelle antropomorfe si ha un sifiloma iniziale, una pleiade ganglionare ed una generalizzazione con manifestazioni tipiche alla cute e sulle mucose; nelle scimmie inferiori (macachi) di rado si ha la generalizzazione, più spesso si ha la manifestazione iniziale soltanto, e per di più l'infezione attecchisce bene solo se l'inoculazione avviene in certe sedi (arcate sopraciliari).

Anche il coniglio è infettabile, come per il primo dimostrò Bertarelli: questi inoculò il virus nella camera anteriore dell'occhio ed ebbe una tipica cheratite con presenza di numerosissime spirochete. Parodi inoculò il *virus* nel testicolo del coniglio, Truffi su scarificazioni dello scroto, ed ambedue ebbero esito positivo. Oggi il metodo dell'inoculazione di materiale luetico nello scroto del coniglio è usato correntemente: si ha una manifestazione locale (orchite e periorchite), di rado con fenomeni generali. Questi si hanno nel coniglio con facilità, iniettando il *virus* nelle vene (Uhlenhuth e Mulzer).

Bertarelli ha infettato le cavie, il cane, le capre; Hoffmann e Brüning la pecora.

8. *Fenomeni immunitari. Reazioni diagnostiche.* — Le leggi della *immunità* nella sifilide sono abbastanza complesse: l'organismo infetto suole essere immune di fronte alle reinfezioni, finchè l'infezione prima è in atto, sia pure latente, come già dicemmo: quindi la refrattarietà del sifilitico è più un indice di infezione non guarita, che di immunità completa dopo una guarigione (A. Neisser). Non mancano tentativi di immunizzazione attiva e passiva e di sieroterapia, però privi di ogni successo.

Si deve qui ricordare, che il siero di sangue del sifilitico ed il liquido cerebro-spinale in certe affezioni sifilitiche del sistema nervoso centrale acquistano quelle proprietà che li rendono atti a dare la *reazione di Wassermann.*

In riguardo a questa reazione rimandiamo anzitutto il lettore a pag. 347 di questo volume, ove dicemmo che, accanto alla vera *fissazione del complemento* per opera di agenti specifici, antigeni ed anticorpi insieme cooperanti, si hanno fissazioni del complemento nelle quali entra in funzione un complesso di agenti non specifici l'uno rispetto all'altro: tale è la reazione di Wassermann. Essa si fonda sui risultati di Wassermann, Neisser e Bruck, i quali constatarono che estratti di organi (fegato) di feto sifilitico davano, insieme coi sieri dei luetici, la deviazione del complemento. Wassermann am-

mise dapprima che, nel fegato dei feti luetici, fosse l'antigene rappresentato dalle spirochete o da altra forma del *virus*, e nel siero fossero gli anticorpi. Ormai però tale concezione si è abbandonata: si è visto (Porges e Meyer, Levaditi e suoi allievi) che agli estratti acquosi di fegato sifilitico potevano sostituirsi estratti alcoolici; che si potevano usare anche estratti di organi non sifilitici. Landsteiner ed i suoi allievi usarono ed usano estratti alcoolici di cuore di cavia normale. Inoltre è stato dimostrato, che si può avere, quantunque meno netta, la deviazione del complemento in presenza di sieri luetici, anche con sostanze chimiche del gruppo dei lipoidi, con i sali biliari (Levaditi, Porges e Meyer), con la vaselina (Fleischmann), con i saponi (Sachs e Altmann); e Sachs e Rondoni poterono dimostrare, che si ha un *optimum* di reazione, usando miscugli di lipoidi in determinate proporzioni, e precisamente *lecitina* e *oleato sodico* con piccole quantità di *acido oleico* (*in alcool*). La reazione dunque è dovuta ad una reazione fra *qualcosa* dei sieri luetici, che sembra essere legato alle globuline (Micheli e Borelli, Landsteiner e Müller, Gross e Volk), e certi lipoidi degli estratti di fegato luetico, quando si usino questi, o di organi normali. Che i lipoidi soli siano in causa, anche quando si usano gli estratti di fegato di feto sifilitico, lo mostra il fatto, che si hanno reazioni quasi altrettanto evidenti, usando miscugli artificiali di lipoidi: se gli estratti di fegato luetico servirono finora nella pratica meglio di tutto, ciò si deve probabilmente solo al fatto, che ivi i lipoidi attivi sono in proporzioni ottimali e forse anche in uno stato fisico il più adatto, dappoichè Sachs e Rondoni hanno dimostrato l'importanza dello stato fisico dei loro miscugli artificiali, ed anche degli estratti naturali, nell'esito della reazione.

Oggi si ammette che la reazione di Wassermann sia una *reazione colloidale* fra *qualche cosa* del siero sifilitico (che nel siero sifilitico esiste non esclusivamente, ma in modo speciale) e certi lipoidi degli estratti che erroneamente si seguitano a chiamare antigeni.

Bisogna avvertire che anche i sieri di certi animali normali dànno la reazione: così il siero di bue (Sachs), di coniglio (Landsteiner), di pecora (Boas). Dunque la speciale alterazione dei sieri sifilitici, che dà la reazione, si ricollega ad una sostanza esistente anche normalmente, e si crede che forse dipenda da una maggior labilità delle globuline (Elias, Neubauer, Porges e Meier) o da denaturazione di certi proteici con formazione di acidoalbumine (Sachs e Altmann). In ogni modo non è assolutamente specifica per la sifilide.

Nel liquido cerebro-spinale, secondo recentissime ricerche di A. Wassermann e Lange, le sostanze capaci di reagire cogli antigeni comu-

nemente usati e di dare la reazione classica sono legati ai linfociti: i linfociti perciò del liquido cerebro-spinale dei paralitici e tabetici avrebbero delle particolarità biologiche, che mancano ai linfociti dello stesso liquido in processi morbosi di natura non luetica.

Per dare un'idea della utilità diagnostica della reazione, riporteremo la statistica di Höhne, che dà le percentuali di reazioni positive nelle varie forme e nei vari periodi della sifilide; tale statistica si basa sull'esame dei sieri di 1832 malati, fatto nell'Istituto di Terapia Sperimentale di Francoforte:

Sifilide primaria: 38,6 %.
Sifilide secondaria non trattata: 79,4 %.
Sifilide secondaria trattata: 48,4 %.
Sifilide maligna: 75 %.
Aortite luetica: 100 %.
Lue cerebro-spinale: 16,7 %.
Sifilide latente: 31,3 %.
Sifilide ereditaria: 87,5 %.
Tabe: 60 %.
Paralisi progressiva: 80 %.
Cheratite parenchimatosa: 75 %.

Le forme, ove la reazione rende maggiori servigi, sono quelle secondarie, la sifilide ereditaria e le malattie metasifilitiche: nella paralisi progressiva, secondo alcuni, la reazione è positiva, nel siero di sangue e nel liquido cefalo-rachideo, quasi nel 100 % dei casi.

Alcuni (Much ed Eichelberg), avrebbero trovato reazioni positive nella scarlattina, altri nella lebbra (Eitner, Meier), altri nei tumori, nella tubercolosi, ecc. Ora, per quanto si riferisce alla scarlattina, pare veramente che certi sieri diano con alcuni estratti (non tutti gli estratti anche di fegato luetico sono eguali [Seligmann]), accenni di reazione positiva, che ad ogni modo scompare dopo la guarigione della scarlattina. I sieri di lebbrosi dànno deviazione di complemento con numerosi estratti, oltre che luetici, anche, e sopratutto, con estratti di organi lebbrosi e con la tubercolina. Le proprietà dei sieri lebbrosi richiedono ancora ulteriori studi.

La vera reazione di Wassermann, quando i controlli diano tutto il possibile affidamento e sia eseguita da persone esperte, è un prezioso sussidio diagnostico per il clinico generale, per il dermatologo, per lo psichiatra: reperti positivi vogliono dire con quasi assoluta certezza che vi è sifilide; mentre i reperti negativi non escludono l'infezione, specie in forme come le sifilidi gommose ed arteriose del sistema nervoso centrale, le sifilidi primarie, ecc. che dànno una per-

centuale bassa di reazioni positive. Importanza prognostica sembra che la reazione di Wassermann non ne abbia: la cura mercuriale ed arsenicale (salvarsan) fa di regola sparire la reazione di Wassermann.

Sono state pure proposte altre reazioni diagnostiche per la sifilide, la *reazione di agglutinazione* delle spirochete (Zabolotny), le varie *reazioni precipitanti*, fra cui ricorderemo quella di Meinicke e quella di Sachs e Georgi.

La prima consiste in questo: mescolando un siero qualsiasi con un estratto alcoolico di organi in una sufficiente quantità di acqua distillata si ha un precipitato che si discioglie per aggiunta di Na Cl. Se il siero è di sifilitico il precipitato invece non si discioglie più. Questa reazione non è molto sicura nè molto usata. L'altra reazione si fa così: si prepara un estratto di un organo con l'aggiunta di colesterina e ad esso si aggiunge il siero in esame inattivato. In caso positivo si vede, con la lente, una distinta precipitazione, che manca se il siero è d'individuo sano. Questo metodo dà molto affidamento.

Altre reazioni diagnostiche per la sifilide si basano su metodi fisico-chimici, ma hanno ancora minor valore pratico, mentre più largo uso vanno incontrando le *cutireazioni*.

Dapprima per queste si adoperava la cosidetta *sifilina*, preparata in modo diverso o col fegato sifilitico o con altri tessuti sifilitici (Meicowski, Wolff-Eisner, Neisser, Tedeschi). Però, dopo la scoperta del Noguchi sul modo di coltivare la spirocheta pallida, si usa oggi comunemente la *luetina*, che è un estratto di questo microrganismo. Tale estratto si inocula negli strati superficiali della cute e la reazione positiva consiste in un indurimento locale, con fatti eritematosi o papulosi.

La cutireazione, che sembra costantemente positiva nella sifilide terziaria, quando talvolta la reazione di Wassermann manca, dovrebbe rappresentare un'utile integrazione di questa.

9. *Chemoterapia della sifilide.* — In questi ultimi anni la *chemoterapia* della sifilide ha dato risultati confortanti con l'*arsenobenzolo* o *salvarsan* (606) e col *neosalvarsan* di P. Ehrlich; anche la vecchia terapia mercuriale è stata perfezionata da Kolle col suo *argulan* e da altri secondo i principii della chemoterapia moderna. Oggi si suole attaccare la spirocheta con la così detta terapia combinata, mercuriale e arsenicale.

III. — Leptospira ittero-emorragica.

Già fino dal 1886 è stato riconosciuto che un gruppo di forme itteriche, spesso associate a diatesi emorragica, sono di natura infettiva. Esse si comprendono sotto il nome generico di *morbo di Weil.*

Con tutta probabilità sono state insieme comprese in questo gruppo infezioni ad eziologia diversa, poichè sembra sicuro che alcuni bacilli del tipo paratifico e del tipo dissenterico, possano produrre questi itteri (Frugoni, Gardenghi, Ancona, Zironi, Galeotti).

Da altra parte è anche accertato, che le forme epidemiche di itteroemorragico, che con tanta frequenza si sono sviluppate su tutte le fronti della guerra europea (ittero infettivo castrense) e che anche da noi assunsero in certi momenti un aspetto minaccioso, sono prodotte da una speciale spirocheta.

Ciò fu trovato prima di tutto in Giappone da Inada e dai suoi collaboratori (Ido, Ito, Kaneko, Oki, Wani, Okuda, Matzuzaki, Nishida), i quali studiarono quella malattia che là è chiamata *Odan-eki* e che è caratterizzata da uno stato prodromico febbrile con fenomeni reumatici, e successiva comparsa di itterizia, albuminuria e manifestazioni emorragiche varie. Il decorso della malattia è di qualche settimana e l'esito da noi in genere favorevole (mortalità 2-3 %), in Giappone assai più grave (mortalità fino al 38 %).

Gli autori giapponesi sovra citati, inoculando sangue d'infermi nel peritoneo delle cavie, ottennero lo sviluppo della malattia, e cioè una spirochetosi con particolare localizzazione dei microrganismi nel fegato Il sangue e l'estratto epatico delle cavie infette servono a riprodurre la malattia in altre cavie, e si ebbe anche la prova della ritrasmissibilità dell'infezione dalla cavia all'uomo, come anche appare dalla disgraziata infezione di laboratorio, che condusse a morte il valente bacteriologico Siccardi.

Nel sangue e nell'orina dell'uomo ammalato d'ittero pure si trovano le spirochete.

Tali fatti furono confermati da molti autori francesi e tedeschi e qui da noi da Mareschi e Carpi, da Ascoli e Perriez, da Monti, da Magnaghi e Sella, ecc.

La morfologia di questa spirocheta, che il Noguchi chiama *leptospira icterohaemorragica*, si può così brevemente riassumere: esile filamento con ondulazioni poco numerose, ineguali e poco accentuate; lunghezza da 4-13 μ, spessore 0,2. Non hanno ciglia nè membrana. Si riscontrano forme irregolari nodose, a bottoni, ad ansa, a rosetta,

e forme degenerative grossolane, bitorzolute, ramificate. Hanno movimenti vivaci. Si osservano bene coll'ultramicroscopio. Si colorano debolmente col metodo di Giemsa e in violetto-rosso col metodo di Levaditi.

Secondo Inada le spirochete possono traversare il filtro di Berkefeld, secondo altri la filtrabilità del *virus* è dovuta ad uno stadio granulare del germe (Meirowsky) secondo altri (Cesa Bianchi) il *virus* non è filtrabile.

Si possono coltivare anerobicamente nei terreni di Noguchi; i passaggi da coltura a coltura sono possibili e la virulenza del germe si conserva. Sulla resistenza vitale di queste spirochete nell'ambiente esterno abbiamo le recentissime ricerche del Noguchi, il quale assicura che esse non si possono sviluppare nell'orina in causa dell'acidità di questo liquido, che non sopravvivono più di un giorno nelle feci, che sono assai sensibili all'azione nociva della bile, e che per poco tempo possono restare nelle acque corrotte e nel terreno ove trovano la concorrenza dei germi aerobi.

Assai importante è la questione sul modo di diffusione della malattia tra gli uomini. Sembra che non si tratti di un vero contagio nel senso stretto della parola. I giapponesi ritengono che il *virus* arrivi nell'organismo umano per la via digestiva, con acque stagnanti, inquinate di spirochete, per mezzo delle orine.

Reitre suppone che alcuni insetti (*haematopela*, *tabanus*) siano causa della diffusione della malattia e ciò sarebbe confermato da diversi esperimenti. Oggi però si propende a credere che i ratti abbiano la parte maggiore, se non l'unica, nell'epidemiologia di questa spirochetosi, e ciò starebbe in accordo con il fatto della grande morbidità fra le truppe nelle trincee, infestate da ogni specie di roditori. Infatti nei reni, nelle orine e nel sangue di ratti di chiavica e di topi campagnuoli delle regioni infette sono state trovate le spirochete ittero-emorragiche; la ricerca è stata fatta, iniettando nelle cavie emulsioni dei reni dei ratti sospetti e con ciò si è constatato lo sviluppo tipico dell'infezione (Stokes, Ryle e Tytler).

I ratti sarebbero portatori di spirochete, e queste, passando nelle orine e nelle feci, andrebbero ad inquinare cibi, bevande, oggetti d'uso, dai quali l'uomo acquisterebbe poi l'infezione.

Non si sa ancora come si diffonda il *virus* nell'organismo; sembra che nei primi giorni si trovi nel sangue, ma la tumefazione delle ghiandole linfatiche, che accompagna sempre la malattia, fa pensare anche alla possibilità d'una diffusione linfogena (Mareschi e Carpi).

Come porta d'ingresso del *virus* nell'uomo Miller considera sovra-

tutto la retrobocca e le coane nasali. Sembra infatti che i primitivi sintomi dell'ittero siano somiglianti a quelli della scarlattina e consistano in lievi alterazioni delle parti suddette.

È stata studiata anche l'immunità contro le spirochete; e si è visto anzitutto che negli ammalati, già al 7° giorno, cominciano a comparire anticorpi spirocheticidi, che aumentano alla fine della seconda settimana di malattia. Questi anticorpi agiscono *in vivo* (fenomeno del Pfeiffer), e *in vitro*.

L'immunità acquisita per pregressa malattia è, secondo Inada, molto durevole. Si è anche riusciti a produrre negli animali una immunità attiva e a preparare sieri (Martin e Petit) destinati alla terapia specifica dell'infezione. Anche la chemoterapia è stata sperimentata mediante il salvarsan e il neosalvarsan e con preparati arsenico-mercuriali (Carpi).

La diagnosi delle spirochetosi emorragica ha una grande importanza profilattica (Sampietro) e si fa:

con la ricerca diretta del parassita nel sangue dell'ammalato; metodo però non pratico e mal sicuro, poichè la spirocheta scompare dal sangue dell'uomo dopo 4 o 5 giorni di malattia;

con la ricerca del parassita nelle orine, da praticarsi nel periodo dell'itterizia, dopo centrifugazione e con l'osservazione ultramicroscopica o per mezzo di preparati colorati col liquido di Giemsa o col metodo di Fontana:

con l'inoculazione nelle cavie del materiale infettante; è questo fino ad oggi il metodo più sicuro. Si usano 2 cc. di sangue o il centrifugato di 100 cc. di orina.

Sono state anche proposte reazioni diagnostiche immunitarie (*reazioni di neutralizzazione, deviazione del complemento*), ma senza un sicuro risultato pratico.

La profilassi si fa con le solite regole generali di pulizia, di disinfezione, di sterilizzazione delle acque e di uccisione dei topi. Si deve tener conto sovratutto del fatto, che gli ammalati eliminano grandi quantità di spirochete con le orine, e che questa eliminazione ha luogo anche per qualche settimana dopo la guarigione. È l'orina insomma il mezzo di diffusione più pericoloso, ma certo anche gli altri escreti debbono essere disinfettati (espettorati, feci, ecc.). Gli autori giapponesi hanno anche proposto, come mezzo profilattico, l'uso delle vaccinazioni in massa, con vaccini al solito ricavati dalle colture di spirochete o dal fegato di cavie infette.

IV. — La leptospira itteroide e la febbre gialla.

In questi ultimi tempi è riuscito al Noguchi di determinare esattamente la natura spirochetica della *febbre gialla*, che finora era ritenuta come una infezione ad agente eziologico sconosciuto.

A titolo di storia ricorderemo che vari microrganismi furono considerati come gli elementi specifici di questa malattia e, prima di tutto, un *cryptococcus xantogenicus* descritto da Damingo Friere, poi alcuni protozoi studiati dal Klebs, più tardi ancora, nel 1897, il *bacillus icteroides* isolato dal Sanarelli, la cui scoperta lasciò, per un po' di tempo, credere definitivamente risolto il problema eziologico dell'affezione morbosa in questione.

Questo bacterio fu descritto come un microrganismo pleomorfo, anaerobio facoltativo, che si sviluppava bene nei comuni terreni nutritivi e che determinava negli animali il quadro di una setticemia acuta.

Dal 1900 le nostre cognizioni su questa malattia hanno subìto notevoli mutamenti, per opera specialmente della Commissione incaricata dal Governo degli Stati Uniti di studiare la febbre gialla, composta dei dottori Agramonte, Carroll, Lazear e Reed. I risultati delle ricerche della Commissione americana sono stati poi ampiamente confermati da molti altri osservatori e tra essi vi è la conclusione, che il *virus della febbre gialla* appartenga a quella categoria di microrganismi detti *ultramicroscopici*, che passano attraverso i filtri Berkefeld e Chamberland.

Questa affermazione non sta in opposizione con le moderne ricerche del Noguchi come fra poco vedremo.

Il Noguchi riuscì a riprodurre la malattia nelle cavie, e più tardi anche nelle bertuccie e nei cani giovani, inoculando loro sangue di ammalati di febbre gialla. Ottenne così un complesso quadro morboso caratterizzato da febbre, emorragie petecchiali, ittero, oliguria con lesioni renali gravi ed infine, in molti, se non in tutti gli animali, la morte in coma o in stato di convulsioni.

L'esame in campo oscuro del sangue, del fegato, del rene degli animali infetti, rivelò la presenza di un microrganismo, eguale per caratteri morfologici alla leptospira itteroemorragica, sovra descritta (pag. 615) e che il Noguchi ha chiamato *leptospira icteroides*. La coltura di questa spirocheta riuscì facilmente al Noguchi su mezzi speciali, per quanto non si formino colonie visibili ad occhio nudo; ma con l'osservazione microscopica in campo oscuro si può sempre constatare

la presenza di spirochete nei materiali di coltura. Con questi materiali il Noguchi è riuscito a riprodurre la malattia in serie di cavie o di scimmie e ad ottenere nuovamente dagli animali ammalati altre colture.

Infine la leptospira itteroide fu osservata pure nel sangue e nel fegato di uomini ammalati di febbre gialla e anche da questi si riuscì a ricavare colture pure, capaci di infettare gli animali.

Queste leptospire riescono a passare attraverso le candele di Berkefeld V e N. Infatti con i filtrati di diluizioni di sangue o di emulsioni di fegato di animali infetti o con i filtrati di colture, il Noguchi riuscì a riprodurre la malattia negli animali. Così si spiega la filtrabilità del *virus* constatata dagli autori Americani.

Le reazioni immunitarie confermano il nesso eziologico tra leptospira e febbre gialla.

La prova di Pfeiffer, eseguita su leptospire itteroidi col siero di convalescenti di febbre gialla o di animali sperimentalmente infettati e guariti, riesce positiva. Anche le reazioni di agglutinazione riescono positive. Gli animali, guariti spontaneamente dalle infezioni provocate con la leptospira, si mostrarono poi refrattari ad una nuova infezione. Sieri immunizzanti, ricavati da animali congenitamente immuni, ripetutamente trattati con colture di un ceppo di leptospira itteroide, agglutinano bene non solo questo ceppo, ma anche qualsiasi altro ceppo dello stesso microrganismo.

Invece non agglutinano affatto, o almeno assai scarsamente le leptospire itteroemorragiche, mentre da altra parte sieri agglutinanti per la leptospira itteroemorragica non agglutinano la leptospira itteroide. Lo stesso avviene per la prova del Pfeiffer e ciò dimostra che vi è una netta differenza tra queste due specie di leptospire, che pure morfologicamente sono così affini.

Tuttavia il Noguchi opina che, l'aver superato l'infezione da leptospira itteroide lascia, un certo grado di immunità verso l'infezione itteroemorragica.

Questo autore osservò ancora che l'uso di un siero immune polivalente per le due specie di leptospire, purchè ad alto potere, ha un'azione inibitrice nel decorso della febbre gialla sperimentale nelle cavie e può impedire del tutto lo scoppio della malattia, se somministrato nel periodo di incubazione.

Dopo aver così brevemente riassunto queste recentissime ricerche del Noguchi, che hanno tanto ben rischiarato l'eziologia della febbre gialla, passiamo ad esporre quanto è necessario ricordare sulla patologia di questa infezione e sul suo modo di trasmissione naturale.

La *febbre gialla* o *infezione amarilla* è una malattia acuta, caratte-

rizzata o da un accesso o da due accessi febbrili parossistici, separati tra loro da una breve intermittenza. Assume carattere epidemico. È propria di alcuni paesi tropicali e subtropicali.

Le prime notizie sicure sulla febbre gialla si hanno nel secolo XVII: in Europa fece la sua prima comparsa nella Spagna nel 1700. La malattia, però, è rimasta ben limitata a zone relativamente non molto estese, senza assumere mai, tranne nelle regioni da cui è originaria, un carattere endemico nelle sue fugaci comparse.

La febbre gialla non dà un quadro morboso unico e ben definito: si hanno casi lievi che sfuggono all'indagine clinica. Il periodo prodromico dura circa tre giorni: il primo fenomeno morboso è la comparsa di febbre alta, improvvisa, seguìta a volte da epistassi, metrorragie, enterorragie, vomito. Sintomo costante e di grande importanza è l'ittero, che compare, a volte, già nel secondo giorno.

L'andamento della curva febbrile può essere vario: Guiteros ha formato i seguenti gruppi di curve febbrili: tipo discendente con acme iniziale e discesa nei giorni successivi, tipo remittente con remissione dopo 24-48 ore dall'inizio febbrile, tipo continuo. La morte può avvenire già nella seconda giornata.

Alla necroscopia poco di notevole si rileva nel sistema nervoso centrale e nell'apparato respiratorio e cardiaco: cuore floscio, miocardio in iniziale degenerazione torbida. Il fegato presenta spiccata degenerazione grassa, come nell'avvelenamento da fosforo: questo è il reperto necroscopico più importante, unitamente alle lesioni del tubo gastro-enterico (emorragie, ecchimosi). La milza è poco modificata di volume: microscopicamente la lesione fondamentale consiste in una degenerazione grassa dei suoi elementi istologici.

Per riguardo al modo d'infezione naturale ricorderemo che già, fin dal 1881, il Finlay, colpito dal fatto, che la malattia si contraeva principalmente di notte, aveva emessa l'ipotesi, che si dovesse alle *zanzare* la trasmissione della infezione da uomo a uomo. I membri della Commissione americana, ed il Guiteros più tardi, confermarono pienamente la supposizione del Finlay. Le prove portate da questi osservatori sono molto convincenti; perchè, dopo avere stabilito con ripetute osservazioni, che gli abiti ed altri oggetti appartenenti a persone ammalate di febbre gialla, come pure gli ambienti in cui esse sono state ricoverate, non hanno alcun effettto nella trasmissione dell'infezione, hanno potuto produrre in dieci individui su dodici la febbre gialla, facendoli pungere da zanzare della varietà *stegomyia calopus* o *fasciata*, che avevano prima punto degli ammalati di febbre gialla nei primi quattro giorni di malattia. La malattia si sviluppava

dopo il solito periodo d'incubazione, variante da tre a cinque giorni. Il Guiteros ripetè gli esperimenti sopra 17 individui, punti da zanzare infette, 8 presero la malattia, che ebbe l'identico decorso come nei casi naturali, ed anzi 3 di essi morirono. Un altro fatto risultò dalle osservazioni di questi ricercatori, e cioè che la *stegomyia fasciata* è capace di trasmettere l'infezione solo dodici giorni dopo che ha punto un ammalato, ed in questo ammalato la malattia deve datare solo da tre o al più quattro giorni.



Fig. 149. — *Stegomya fasciata o calopus* ♀ ad (da Manson). × 5 d.

Tutti gli esperimenti fatti con zanzare, che avevano succhiato il sangue di un ammalato da due fino a dieci o undici giorni prima, rimasero quasi sempre senza risultato, mentre i risultati furono quasi sempre positivi con zanzare infettatesi da dodici giorni. Il che fa supporre, che l'agente specifico della febbre gialla, quale ormai dobbiamo considerare la leptospira del Noguchi, debba andar soggetto ad una fase di trasformazione, ad un ciclo evolutivo nell'interno del corpo della zanzara, prima di esser capace di venire nuovamente trasmesso all'uomo e di riprodurre la malattia. Altre prove, oltre le dirette ora rammentate, che la *stegomyia fasciata* è realmente la trasmettitrice dell'infezione da uomo ad uomo, sono anzitutto le osservazioni, da cui risulta che, dove non esiste la *stegomyia fasciata*, la febbre gialla, anche se importata, non dà mai luogo ad epidemia, ed in secondo luogo i risultati ottenuti con le misure profilattiche, le quali avevano solo lo scopo d'impedire che queste zanzare potessero pungere individui sani.

La *stegomyia* preferisce le regioni umide e vive quindi lungo i fiumi e sulle spiaggie del mare. Punge solo quando la temperatura è superiore ai 23° e perciò la malattia è endemica e costante soltanto nei paesi tropicali; nelle zone temperate si verifica unicamente durante l'estate.

I risultati ottenuti dai ricercatori americani furono sperimentalmente

confermati dalla Commissione francese composta di Marchoux, Salimbeni e Simond: può quindi affermarsi che la febbre gialla è trasmessa esclusivamente per opera della *stegomyia* (fig. 149), la quale è capace di infettare l'uomo sano dopo 12 giorni dalla primitiva puntura dell'uomo infetto.

Può escludersi nella maniera più assoluta che la zanzara possa infettarsi anche fuori dell'uomo, come pure è poco verosimile (non ostante le ricerche di Marchoux e Simond, i quali ottennero un caso di febbre gialla per mezzo di zanzare nate da insetti infetti ed il caso positivo analogo ottenuto dalla Commissione inglese) che l'infezione ereditaria delle zanzare abbia parte nella diffusione della malattia.

La *moderna profilassi* si basa quindi su questi due punti essenziali: distruzione delle zanzare, impedimento alle stesse di pungere gli individui ammalati. I risultati pratici ottenuti in questo modo sono stati meravigliosi.

V. — Altre spirochete patogene dell'uomo e degli animali.

I. *Spirochaeta morsus muris*. — In Giappone esiste una malattia detta *sodoku*, occasionata da morsi di ratto. Essa è stata riscontrata anche in Europa fra le truppe (Roger). La malattia ha un lungo periodo di incubazione (1-3 settimane) e poi compare con sintomi locali nella regione del morso e sintomi generali: eruzione rosso-scura, febbre, dolori articolari. La malattia può durar qualche mese ed è ciclica. L'agente specifico sembra che sia una spirocheta descritta da Futaki nel 1916. Recenti lavori di Kitogawa e Mukogama, di Kaneko e Okuda confermano queste affermazioni.

In Giappone è stata descritta anche un'altra somigliante malattia dovuta a morsicature di gatti, e pure cagionata a quanto sembra da spirochete.

È da notare però che alcuni autori hanno considerato invece come agente di questa malattia una *streptotrix* (Blake e più recentemente Ecuanicliffe).

2. *Spirochaeta bronchialis*. — La bronchite da spirochete fu riscontrata per la prima volta da Castellani a Ceylan (1906) e poi trovata in India, in Egitto, negli Stati Uniti d'America e più recentemente anche in Isvizzera da Galli Valerio.

Questo microrganismo è lungo da 5 a 30 μ, largo da 0,2 a 0,6 μ. Ha 5 o 6 spire, estremi affilati, talvolta bifidi. Si differenzia spesso in

granulazioni disposte a catena. Si riscontra in grandi quantità nell'escreato, come in coltura pura.

3. *Spiroschaudinnia Schaudinni.* — Sarebbe secondo Prowazek l'agente del così detto *ulcus tropicum.* È lunga 10-20 μ, con membrana ondulante e breve flagello. Questa malattia, propria dei paesi caldi, è una ulcerazione cronica a tendenza progressiva in superficie e profondità. È poco o punto contagiosa, e compare di regola agli arti inferiori.

4. *Spiroschaudinnia Vincenti.* — Si trova associata al *bacillo fusiforme di Vincent* nelle angine ulcerose della bocca (simbiosi fuso-spirochetica); lunga 20-22 μ, a poche spirali.

5. *Spirochaeta pertenuis,* o *treponema pertenue.* — È l'agente ezio-



Fig. 150. — *Treponema pertenue,* Castellani. Da papule di framboesia. Color. col metodo di Giemsa. Ingr. 1000 d. (da Kolle-Wassermann, 2.ª ed.).

logico della *framboesia tropica* o *yaws* o *pian* o *buba* [1]), affezione diffusa nelle regioni tropicali del vecchio e nuovo mondo, trovata da Gabbi e Gabella anche a Tripoli. La malattia comprende un primo periodo (primario), in cui compare una lesione iniziale, a sede quasi sempre estragenitale, consistente in una ulcerazione caratteristica, detta *framboesoma,* spesso dapprima dolente, poi indolora, con lievi sintomi generali; un secondo periodo (stadio secondario granulomatoso) in cui compaiono in tutto il corpo delle papule che evolvono poi a veri granuloni cutanei, che si ulcerano, si cuoprono in parte di croste giallastre, dànno prurito,

---

[1]) Col nome di *buba* al Brasile si designano affezioni ulcerose diverse della pelle e mucose, oltre la framboesia: Breda usò il nome di *buba* per indicare una forma di *leishmaniosi naso-orale,* detta anche *espundia.*

e durano per mesi lasciando poi cicatrici pigmentate; un terzo periodo (terziario), che può anche mancare, in cui si sviluppano ulcerazioni più profonde e noduli simili a gomme nella pelle, nelle ossa, tessuti periarticolari, ecc. Nell'insieme la malattia somiglia alla sifilide; non pare però ereditaria, non si trasmette quasi mai per rapporti sessuali, ed ha un andamento piuttosto diverso; neppure si conoscono complicanze specifiche degli organi interni, così comuni nella sifilide. La malattia è trasmissibile alle scimmie (Neisser, Prowazek e Halberstädter; Castellani). Castellani scoprì nel 1905 il *treponema pertenue* nelle lesioni specifiche; questo è una spirocheta sottilissima, difficilmente colorabile, lunga da pochi μ a 18-20 μ; le estremità sono sovente appuntite, ma non sempre, talora ad una estremità si ha come un ripiegamento a piccola ansa o un rigonfiamento. Si hanno 6-20 spire, uniformi, strette. Qualcuno ha descritto un flagello ad un'estremità ed una membrana ondulante. Nell'insieme c'è molta analogia col *tr. pallidum* (sifilide). Che però i due germi e però le due malattie, framboesia e sifilide, siano diverse lo dimostra anche il fatto che gli animali, inoculati coll'una forma, sono immuni a questa ma non all'altra: non si ha cioè la possibilità di immunizzazione crociata.

6. *Varie spirochete di animali.* — Ricordiamo la *spirochaeta gallinarum*, che produce una grave malattia dei polli (Brasile, Sudan, Egitto, Tunisia); fu scoperta da Marchoux e Salimbeni. È trasmessa da zecche (*argas persicus*).

La *sp. anserina*, che è patogena per le oche, la *sp. theileri*, che produce una malattia dei bovini. Si hanno spirochetosi del cavallo degli ovini (Martoglio e Carpano), ecc.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

Sulle *febbri ricorrenti* vedi:

BREINL, *Ann. of tropic. med.*, vol. I, pag. 435.

CARTER, *Ann. of tropic. med.*, vol. I.

DOBELL, *Arch. f. Protistenkunde*, vol. 26, pag. 117.

FRAENKEL, *Hygien. Rundschau*, 1907.

NICOLLE, BLAINZOT et CONSEIL, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, vol. 27, pag. 204 1913.

MANTEUFEL, *Arb. aus d. Kais. Ges.-Anat.*, vol. 27 e 29.

SOBERNEIM e LÖWENTHAL nel KOLLE e WASSERMANN, *Handbuch*, vol, 7, pagina 723.

Sull'*ittero emorragico* vedi:

INADA, ITO, KANEKO, HOKI, ITO, WANI, OKUDE, *Corresp. Blatt. für Schw. Aertze*, n. 32, 1916 e *Journ. of exper. med.*, 1916.

MARTIN e PETIT, *Paris méd.*, 1916, n. 43, pag. 359.

MORESCHI e CARPI, *Policlinico*, sez. prat., XXIII.

MONTI, *Boll. Soc. med. di Pavia*, 1916, n. 3-4.

FRUGONI, GARDENGHI, ANCONA, *Sperimentale*, 1916, LXX, pag. 587.

SAMPIETRO, *Ann. d'igiene*, XXVII, pag. 24, 1917.

CESA BIANCHI, *Ann. d'igiene*, XXVII, f. VIII, 1917.

SICCARDI, *Gazz. Osp. e Clin.*, 1916, pag. 1605.

Sulla *sifilide* la bibliografia è enorme; si trova nei capitoli relativi del *Handbuch der pathog. Mikroorg.* di KOLLE e WASSERMANN e nelle altre opere generali citate. Ricordiamo inoltre:

UHLENHUTH e HAENDEL, *Arb. aus d. K. Gesundheisamte*, 1907.

CASTELLANI, *Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg*, 1907.

HOFFMANN, *Die Aetiol. d. Syphilis*, Stringer, Berlin 1906.

LEVADITI e ROCHÉ, *La syphilis*, Masson, Paris 1909.

NEISSER A., *Die experim. Siphilisforsch.*, Springer, Berlin 1906.

BERTARELLI, VOLPINO e collaboratori, varie annate della *Rivista d'igiene e sanità pubblica* e del *Giornale R. Acc. med.*, Torino (1905, 1906, 1907, ecc.).

PARODI, *Giornale R. Acc. med.*, Torino 1907.

NOGUCHI, *München med. Woch.*, 1911, n. 29. Molti lavori di questo A. sono sulle ultime annate del *Journal of exp. Medicine.*

UHLENHUTH und MULZER, *Lavori sulla sifilide sperimentale del coniglio*, negli *Arb. a. d. K. Gesundheitsamte*, 1909, 1910. Vedi anche *Deutsche med. Wochenschr.*, 1911, n. 51.

Sulla *febbre gialla*, vedi:

AGRAMONTE, *New York med. News*, vol. II, 1900.

CARTER, *Bull. Acad. de méd.*, 1905.

FINLAY, *Arch. de méd.*, 1893.

OTTO, *Gelbe Fieber*, in KOLLE e WASSERMANN, *Handbuch der path. Mikroorg.*, 1911. (Ricca bibliografia).

RHO, *Ann. med. nav.*, Roma 1906.

SANARELLI, *Ann. Inst. Pasteur*, 1898. — *Med. News*, 1899. — *Gazz. degli Osp.*, 1910.

NOGUCHI, Varie pubblicazieni nel *Journal of exper. Med.* dal 1919-1920.

Sulle altre *spirillosi* vedi:

FUTAKI, TAKAKI, TANIGUCHI, OSUMI, *Journal of exper. Med. Balt.*, 1917, volume 25, pag. 33.

ISHIWARA, OHTAWARA e TAMURA, *Journal of exper. Med. Balt.*, 1917, vol. 25, pag. 45.

KITOGAWA e MUKOYAMA, *Arch. intern. med. Chicago*, 1917, n. 20, pag. 317.

KANCHO e OKUDA, *Journal of exper. Med. Balt.*, 1917, vol. 26, pag. 363.

ROGER, *Presse méd.*, 1917, vol. 25, pag. 20.

ECUANICLIFFE, *Journal infect. Dis.*, 1916, pag. 767.

CASTELLANI, *Presse méd.*, 1917, vol. 25, pag. 377.

GALLI VALERIO, *Corr. f. Schweiz. Aertze*, 1917, pag. 1691.

SEZIONE TERZA.

Infezioni da virus filtrabili.

CAPITOLO I.

Generalità sui virus filtrabili.

Da qualche anno hanno acquistato particolare interesse per la patologia i *virus filtrabili,* vale a dire agenti specifici di malattie, i quali sono capaci di attraversare i pori dei comuni filtri da bacteriologia (filtri tipo Berkefeld, Pukall, Kitasato ed altri). Questi filtri, come è noto, sono impermeabili alle comuni forme bacteriche e protozoarie, non però a tutte, poichè vi sono alcune specie di bacteri e protozoi che riescono a passare per le candele di Berkefeld: così lo *spirillum parvum* (Esmark), il *micromonas mesnili* (Borrel) e qualche spirocheta.

I *virus* filtrabili sono *viventi*, come fu dimostrato per via indiretta da Loeffler e Frosch nelle loro classiche ricerche sull'afta epizootica.

Questi autori estrassero un po' di linfa dalle vescicole della bocca o delle zampe di bovini affetti da afta epizootica, la diluirono con acqua in proporzione di 1 : 40, la filtrarono attraverso a candele di Berkefeld e il filtrato fu inoculato in piccolissime quantità (meno di 2 cmc.) nelle vene di bovini sani, i quali poco dopo furono colpiti dalla caratteristica malattia.

La malattia prodotta, con questo metodo, nei bovini è trasmissibile successivamente in lunga serie ad altri animali, ciò che dimostra che essa non è l'effetto di un veleno solubile passato nel filtrato, ma di un *virus vivente,* che ha attraversato il filtro, e si moltiplica poi in altri organismi. Questo dato della trasmissibilità di una malattia per una lunga serie di animali, è di fondamentale importanza per concludere che la malattia stessa è realmente cagionata da un *virus* filtrabile vivente.

Si tratta dunque, senza dubbio, di microrganismi, i quali però sono tanto piccoli da renderne impossibile l'osservazione microscopica, poichè è noto, per leggi ottiche, che corpuscoli di dimensioni inferiori a 0,2 μ non sono alla portata dei nostri obbiettivi microscopici, per quanto potenti.

Non tutti i virus filtrabili sono sempre invisibili, vale a dire sono al tutto ignoti dal punto di vista morfologico. Alcuni sono stati studiati al microscopio, in alcuni periodi della loro vita, nei quali periodi assumono dimensioni abbastanza considerevoli, mentre la filtrabilità, cioè la estrema piccolezza, resta per altri periodi del loro ciclo di sviluppo.

Queste osservazioni microscopiche eseguite specialmente sulla pleuropolmonite dei bovini, su vaiuolo, su mollusco contagioso hanno fatto sorgere tutta una nuova dottrina, la *dottrina dei clamidozoi*, che descrive e riconosce i *virus* filtrabili come una classe di microrganismi a sè, distinta dai bacteri e dai protozoi.

Secondo Prowazek (a cui si deve il concetto di clamidozoo) e Lipschütz, il suo principale collaboratore, i clamidozoi sono corpiciuoli, che compiono almeno una parte del loro ciclo di vita entro il citoplasma o anche entro il carioplasma delle cellule, nelle quali provocano una reazione e cioè la produzione di una sostanza che intimamente si unisce al microrganismo. Cosicchè le formazioni, che si producono e che si indicano anche genericamente col nome di *inclusioni cellulari,* sono costituite in parte da materiali propri del microrganismo, in parte da materiali propri della cellula ospite: plastina, cromatina, sostanza lipoide. Queste parti di origine cellulare si chiamano anche *involucri* o *clamidi* e da ciò il nome di clamidozoi.

Le cellule, che ospitano i clamidozoi, non sembrano in principio soffrire molto per la loro presenza, poichè sono ancora capaci di riprodursi e di secernere. Così si può parlare di una specie di *simbiosi* tra questi parassiti e le cellule da loro invase. Più tardi però possono anche comparire nelle cellule fatti degenerativi.

Sulla riproduzione dei clamidozoi assai poco si conosce: sul loro modo di sviluppo sappiamo che esso possiede un carattere dimorfo. I corpuscoli iniziali appaiono dapprima come extracellulari e intracellulari e si moltiplicano per divisione. Più tardi si producono *corpicciuoli elementari* più piccoli, filtrabili.

Lasciando per ora da parte questi studi morfologici del Prowazeck e tornando alla denominazione generica di *virus* filtrabili, diremo che sembra, che, almeno alcuni di essi, compiano dei veri cicli vitali in ospiti diversi.

Insetti pungenti trasmettono varie malattie da *virus* filtrabili, ma non è sicuro se in questi si compia un ciclo di sviluppo o se il trasporto sia semplicemente meccanico. Il *culex fatigans* trasmette il *dengue,* il *phlebotomus* la *febbre da pappataci.*

La *biologia dei virus filtrabili* è poco conosciuta. Esistono tentativi

di coltivazione in brodo con sangue di bue, su siero di bue, o su sangue di coniglio. Così fu fatto da Roux e Nocard, da Dujardin-Beaumetz per il *virus* della pleuropolmonite dei vitelli.

I *virus* filtrabili sembrano essere resistenti, talora più dei bacteri e dei comuni protozoi.

Nelle malattie da *virus* filtrabili si ha spesso associazione del *virus* fondamentale patogeno con saprofiti banali, i quali, esaltati nella loro virulenza, provocano infezioni generali e locali puramente secondarie, senza avere importanza alcuna eziologica: si può, solo in certi casi, ammettere una specie di simbiosi. Si noti che, per alcune malattie, l'associazione avviene costantemente *con una determinata specie bacterica*, la quale quasi sempre si trova nell'ammalato. Da ciò l'errore eziologico, molte volte commesso, di ritenere questa specie secondaria come il vero agente specifico della malattia.

Delle malattie da *virus* filtrabili alcune sono *generalizzate*, altre hanno *speciali localizzazioni.*

Le principali di queste malattie, fino ad oggi studiate, sono:

1.° il vaiuolo, 2.° il vaiuolo ovino, 3.° la rabbia, 4.° il tracoma, 5.° la febbre da pappataci, 6.° il dengue, 7.° l'afta epizootica, 8.° la peste bovina, 9.° la peste equina, 10.° la peste aviaria, 11.° la peste dei suini, 12.° la pleuropolmonite essudativa dei bovini, 13.° l'agalassia contagiosa, 14.° l'anemia infettiva del cavallo, 15.° il mollusco contagioso, 16.° l'epitelioma contagioso degli uccelli, 17.° il cimurro dei cani, 18.° la leucemia dei polli, 19.° il mixoma del coniglio e qualche altra forma morbosa di animali di minor importanza, 20.° la malattia di Heine-Medin, 21.° il sarcoma dei polli.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

La bibliografia quasi completa sui *virus* filtrabili e sulle malattie da essi provocate, si trova nel LUSTIG, *Malattie infettive dell'uomo e degli animali*, Milano 1913-15.

Vedi inoltre la monografia di PROWAZEK e LIPSCHÜTZ nel *Handbuch der Pathogenen Protozoen* di PROWAZEK, Lipsia, Barth, 1911.

CAPITOLO II.

Il vaiuolo.

I. — Eziologia del vaiuolo.

Il vaiuolo è una malattia esantematica, acuta, febbrile, a decorso ciclico, comune agli uomini di tutte le età. È caratterizzata dalla comparsa di piccole papule che si evolvono poi in pustole, terminano in croste, lasciando macchie temporanee o cicatrici caratteristiche indelebili.

Molto si scrisse e si discusse sulla natura del *virus* del vaiuolo.

La teoria bacterica, sostenuta da molti, ben presto tramontò: infatti nel contenuto delle vescicole vaiuolose molto giovani, nella maggior parte dei casi, non si rinvengono schizomiceti e la *linfa vaccinica*, priva di bacteri, conserva inalterata la sua natura specifica.

La presenza dei microrganismi, descritti in vari stadii dell'infezione, deve ritenersi quindi come accidentale e dovuta ad associazioni morbose secondarie.

Recentemente si è ritornati sulla natura bacterica del vaiuolo e sono stati descritti (Sanfelice, Nokariski) nuovi cocchi e bacteri, quali agenti specifici, ma questi risultati non ebbero conferma.

Invece le osservazioni del Guarnieri sono quelle che fino ad oggi hanno maggior valore.

Il Guarnieri, tanto nelle *pustole vaiuolose* che in quelle *vacciniche* ha trovato uno speciale parassita da lui chiamato *cytoryctes vaccinae.* Si tratta di corpiciuoli, dotati di movimento ameboide, che si trovano entro le cellule, e precisamente entro vacuoli scavati nel citoplasma. Le alterazioni anatomiche, tanto nella infezione vaccinica, che vaiuolosa (alterazioni caratteristiche dell'epitelio malpighiano, o della faringe, della cornea, ecc., e conseguente formazione di pustole), coincidono con la vita endocellulare di questo essere amebiforme. Esso possiede un nucleo sferico od ovoide, ed un protoplasma variamente conformato, per lo più rotondeggiante, omogeneo o granuloso. Il presunto parassita è capace di accrescersi e di moltiplicarsi; e, sempre secondo il Guarnieri, la moltiplicazione si fa per scissione, durante l'evoluzione dell'alterazione patologica. Questa si inizia con un processo di cinesi della sostanza nucleare, e probabilmente avviene anche per endogenesi di *ginnospore.* Per tali considerazioni il Guarnieri pose questo presunto parassita nella classe degli *sporozoi.*

Annidatosi nelle cellule, esso, mediante la sua azione corrodente, determinerebbe la distruzione cavitaria del protoplasma cellulare.

La natura parassitaria di queste formazioni endocellulari, e i loro rapporti con l'infezione vaccinica e vaiuolosa, vennero ammessi già da qualche tempo da parecchi osservatori (L. Pfeiffer, J. Jackson, Clarke ed altri), e specialmente dal Monti, che studiò con maggiore accuratezza le lesioni cutanee, e da E. Pfeiffer, che studiò le alterazioni dell'epitelio corneale in seguito all'infezione vaccinica.

Gli argomenti principali su cui si basa la teoria della natura parassitaria dei *cytoryctes* sono questi: che mentre sono le sole forme che si trovano nella pelle e nelle mucose di malati di vaiuolo o di coloro che presentano pustole di vaccino, mancano nelle persone sane e in quelle affette da altre malattie. Inoltre essi si trovano costantemente nell'epitelio corneale di conigli, innestati con linfa vaccinica attiva, e mancano quando si adoperi linfa vaccinica inattiva.



Fig. 151. — *a*, *Cytoryctes vaccinae* contenuto nel protoplasma di una cellula epiteliale rigonfia ed escavata. *b*, Cellule epiteliali col *cytoryctes vaccinae* in fase di sporulazione (Guarnieri).

Altri autori però (London, Salmon, Hückel) considerano questi elementi quali semplici prodotti degenerativi cellulari, che però possono essere specifici per l'infezione vaiolosa e vaccinica.

Si è anche parlato di altre specie di parassiti.

Recentemente Tunk avrebbe trovato, nella linfa attiva e nelle pustole, un parassita cellulare, cui ha dato il nome di *sporidium vaccinale*, capace di assumere le forme più svariate, e questo provocherebbe sui vitelli vescicole caratteristiche.

Dombrowski, nel contenuto delle pustole giovani, avrebbe veduto certi microrganismi puntiformi, mobili, che, coll'affermarsi del carattere purulento del contenuto pustolare, sarebbero sostituiti da forme sferiche più grosse.

Siegel afferma che il virus vaioloso passi nel circolo, e crede di avere trovato nel sangue e negli organi interni certi protozoi; però Mühlens e Hartmann ritengono, che le formazioni, descritte da Siegel,

siano solo prodotti di disfacimento delle emazie, e Prowazek dei *clamidozoi*, diversi dai corpi di Guarnieri.

Altri autori intanto (Casagrandi, Negri) dimostrarono che la linfa vaiolosa e la polpa vaccinica, filtrata attraverso apparecchi capaci di trattenere i bacteri, mantenevano la loro attività, dimostrando che il parassita del vaiuolo e quello del vaccino, almeno in alcuni stadii del loro sviluppo, acquistavano dimensioni piccolissime.

Volpino, con osservazioni ultramicroscopiche, trovò nell'interno delle



Fig. 152. — Cellule epiteliali della cornea, inoculata con linfa vaiuolosa. L'epitelio è in gran parte traforato da vacuoli chiari, contenenti i parassiti; alcuni di questi si trovano nel periodo di scissione (secondo Guarnieri).

cellule epiteliali infette della cornea e nei loro interstizi corpicciuoli assai piccoli, mobili, luminosi: Casagrandi trovò corpuscoli simil prima nella linfa vaccinica, anche se filtrata attraverso candele Berkefeld, poi nel vaiuolo vero. Da quanto si è detto si affaccia verosimile l'ipotesi che questi fatti osservati siano in rapporto coi fenomen di moltiplicazione dei *cytoryctes*.

In complesso la questione eziologica non può considerarsi completamente risolta in modo soddisfacente, quantunque gli argoment addotti dal Guarnieri debbano giudicarsi di grande valore. I vaiuolo appartiene, per ora, al gruppo delle malattie da *virus* filtrabili.

II. — Immunità e vaccinazione.

L'*immunità* per il vaiuolo è *naturale* (temporanea o duratura) e di essa non conosciamo le cause (se non quando la madre superò il vaiuolo durante la gravidanza), oppure è *acquisita*, cioè propria a coloro che superarono la malattia, o che si sottoposero alla variolizzazione o alla vaccinazione con linfa animale od umana.

Poichè nelle pustole vaiuolose si trova il contagio animato, il *virus* così si comprende come la *variolizzazione* (*variola inoculata, variolois*) possa conferire una persistente immunità. Essa era in voga in principio del secolo scorso e si praticava coll'innesto del contenuto della pustola vaiuolosa, determinando così una eruzione locale al punto di innesto cutaneo, accompagnata da alcuni fenomeni morbosi tipici per il vaiuolo: essa era insomma niente altro che una infezione artificialmente provocata con vero *virus* vaiuoloso.

Questo metodo è pericoloso, perchè non sempre si sviluppa un vaiuolo lieve ed attenuato; e perciò, dopo la scoperta del Jenner (1798), si immunizzarono gli uomini coll'innesto della cosidetta *vaccina*. Per vaccina s'intendeva in origine il *cow-pox* degli inglesi, malattia oggi molto rara, che si presentava spontaneamente sulle poppe delle vacche, sotto forma di esantema naturale, originale, con efflorescenze vescicolari pustolose, simili a quelle del vaiuolo umano. Ora invece si chiama *vaccina* qualsiasi efflorescenza di eguale natura e struttura delle precedenti, la quale abbia origine direttamente o indirettamente dal *vaccino originale*. La *vaccina* pare dunque non sia che un *vaiuolo dei bovini*. Essa trae il suo potere infettivo dal *virus fisso* che contiene, e viene generalmente adoperata sugli animali bovini (giovenche e vitelli) per averne il cosidetto *virus animale,* che è simile a quello originale (*cow-pox*). Inoculandola continuamente da uomo ad uomo, si ottiene il *vaccino umano,* che, a sua volta, comunicato alla vitella e sviluppandosi su di essa, prende il nome di *retrovaccino*. *Variolo-vaccino* si chiama infine il contenuto della pustola, che, senz'altri fenomeni generali, si forma nei vitelli quando si inoculi con successo la linfa del vaiuolo umano.

La pratica vaccinale più diffusa è quella con vaccino animale. Un buon vaccino animale deve contenere il suo principio attivo in stato puro e abbondante, ed a tal uopo lo si raccoglie dalle efflorescenze vescicolari a contenuto liquido chiaro — *linfa* — non purulento.

Si usa pure di raccogliere, oltre la linfa, anche la parte del tessuto epidermoidale grigio-rossastro, che costituisce l'efflorescenza, e se ne

forma il cosidetto *vaccino-polpa*, preferito oggi nella pratica medica, perchè, contenendo una maggiore quantità di principio attivo, dà nell'uomo migliori risultati.

Il vaccino, raccolto con ogni precauzione, deve provenire da animali perfettamente sani ed essere privo di bacteri in genere e patogeni in specie.

Il vaccino provoca nell'uomo una reazione al punto d'innesto, della durata di parecchi giorni, reazione che dipende dall'attività infettiva dell'agente specifico e non già da altri microrganismi (stafilococchi, streptococchi), i quali casualmente si possono trovare ad inquinare il vaccino. Se manca la reazione locale, la vaccinazione non conferisce l'immunità.

Nei bovini l'immunità, acquistata con la vaccinazione, si mantiene per tutta la vita, mentre nell'uomo essa è limitata ad alcuni anni, dopo i quali è necessario procedere alla *rivaccinazione.*

Sull'efficacia della vaccinazione, qualora il vaccino sia puro, non vi possono essere dubbi, e gli argomenti spesso avanzati per combattere la vaccinazione non hanno un serio valore.

Per dimostrare l'importanza della vaccinazione, basta ricordare che, da quando essa venne diffusa, ovunque è diminuita in modo indiscutibile la mortalità per vaiuolo, ed a questo proposito veggasi la pubblicazione dell'Ufficio sanitario governativo della Germania nel 1896.

A nessun serio risultato hanno portato gli esperimenti di vaccinazione intrauterina (vaccinazione della madre gravida) e quelli col latte di animali immuni e neppure gli esperimenti curativi col siero di sangue, ricavato dagli animali variolizzati o semplicemente vaccinati.

Si tentò in questi ultimi anni, come già per altre malattie infettive, la sieroterapia vaccinica, basandosi sulle proprietà immunizzanti del siero di vitello vaccinato. Recenti ricerche sperimentali, la prova fatta dal Béclère sopra vaiuolosi congiunte a quelle di Courmont e Montagnard hanno tolto alla sieroterapia vaccinica il valore di un rimedio efficace nell'infezione vaiulosa.

Appunti bibliografici.

Guarnieri, in Lustig, *Malattie infettive dell'uomo e degli animali*, Milano, vol. II, 1915.

CAPITOLO III.

La rabbia, lissa o idrofobia.

I. — Eziologia della rabbia.

La *rabbia* è una malattia infettiva, il cui *virus* può penetrare nell'organismo, allorchè i tessuti (pelle o mucose) presentino lesioni nella loro continuità, e forse anche quando tali lesioni di continuità nei



Fig. 153. — Cellule nervose del corno d'Ammone con parassiti del Negri. Preparato in alcool e glicerina. Ingrandimento circa 900 d.

tessuti non esistano: però questo ultimo modo di penetrazione è assai incerto ed ancora molto discusso.

Le numerose ricerche sulla *eziologia della rabbia* precedenti a quelle del Negri, non sono ormai da prendersi più in considerazione.

Recentemente il Negri affermò di aver trovato l'agente specifico della rabbia nel tessuto nervoso di animali e di uomini morti per infezione rabida artificiale o naturale. Egli ha veduto, entro il protoplasma delle cellule nervose, sopratutto in certe speciali regioni dell'asse cerebro-spinale (nel corno d'Ammone con la massima frequenza e poi con frequenza decrescente nel cervelletto, nella corteccia cerebrale, nel bulbo, nel ponte, nei gangli spinali, nel midollo spinale) certi corpi di forma rotonda od ovalare (fig. 153 e 154) e talvolta per adattamento a condizioni di ambiente, di forma triangolare. Le dimensioni di questi corpuscoli oscillano fra 1-27 μ e la loro struttura è ben definita. Presentano uno, di rado due o tre corpi centrali, granulosi, e all'intorno numerosi corpiciattoli minuti, splendenti, tutti di

uniforme grandezza. Questi corpi, che Negri interpreta come *parassiti* di natura e di sviluppo ignoti, si vedono bene a fresco e nei preparati coloriti col metodo di Mann. Essi avrebbero una grandissima importanza diagnostica, perchè anche un rapido esame del corno di Ammone di animali sospetti di rabbia, ha permesso a vari autori (Negri, Daddi, Volpino) di formulare la diagnosi precoce di questa malattia, confermata poi dalla prova biologica.

Osservazioni recenti del Manuelian attestano la presenza dei corpi del Negri anche nelle cellule nervose che si trovano nelle ghiandole salivari, mentre mancherebbero nelle cellule secretrici e nei dotti.

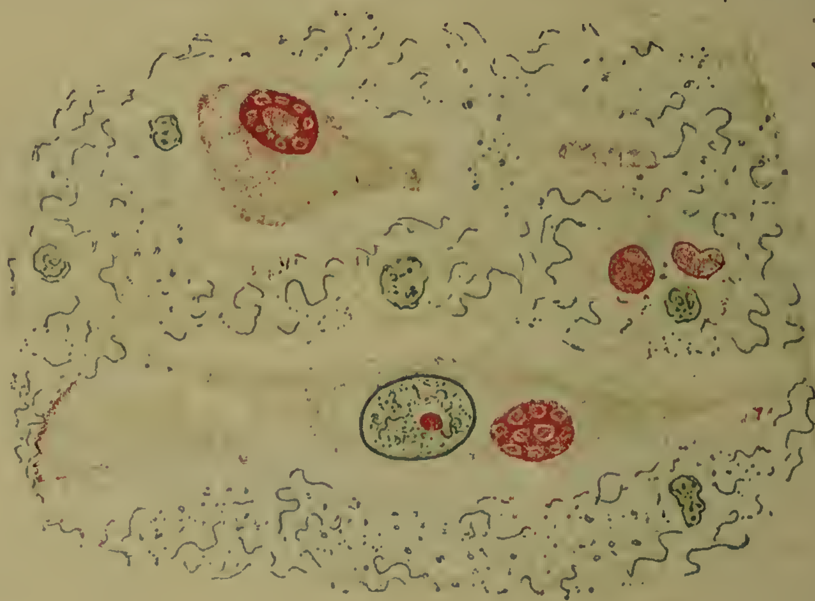


Fig. 154. — Preparato di corno d'Ammone di un bambino morto di rabbia furiosa. I corpuscoli del Negri sono tutti in rosso (da un preparato della Luzzani di Pavia). Ingrandimento circa 1000 d.

Gli alcali distruggono rapidamente i corpuscoli del Negri, che resistono invece agli acidi.

Esiste un rapporto fra la conservazione della virulenza del tessuto nervoso di animali rabbiosi e la conservazione dei corpi del Negri, nel trattamento del materiale con vari agenti (calore, essiccamento, luce, putrefazione, ecc.) cioè, le forme parassitarie poco o punto si presentano alterate, fino a che si conserva la virulenza degli organi nervosi (Bertarelli) in esperimento.

Mentre le recenti osservazioni del Negri furono ampiamente confermate da alcuni osservatori, altri misero in evidenza fatti che, se non tolgono valore ai risultati del Negri, devono però farne modificare l'interpretazione. Schrüder, ed altri dopo di lui, hanno visto, che si può filtrare il *virus* rabido attraverso le comuni candele senza diminuirne la potenza. Si deve quindi ammettere, che le forme infettanti, se pure possono in certi periodi del loro sviluppo assumere di-

mensioni, quali il Negri ed altri hanno loro attribuito, in altri periodi del loro ciclo vitale, debbono avere dimensioni minime, più piccole di quelle delle comuni forme microbiche.

Questo fatto, che sembra ormai sicuro, non infirma la realtà e l'utilità dignostica dei reperti del Negri. Questi, ed altri dopo di lui, hanno visto forme minime di corpuscoli, accanto alle ordinarie forme grandi. D'altra parte Bertarelli e Volpino hanno osservato, che, se è possibile filtrare il *virus* con la candela Berkefeld a 3 atmosfere, non si riesce mai, neppure con le più forti pressioni ad esaurirlo, cioè a togliere, a ciò che rimane sul filtro, ogni traccia di virulenza; segno questo che, accanto a forme di parassiti che attraversano il filtro, ve ne sono di quelle che non passano attraverso i pori del filtro stesso, perchè di dimensioni superiori a questi. Inoltre è stata da alcuni affermata l'ipotesi, che i corpi del Negri rappresentino ricettacoli di numerosi minimi parassiti, forse differenziati a spese della cellula nervosa ospite. Di tale opinione sarebbe appunto il Volpino, che ha messo in evidenza, entro i corpi di Negri, certi minutissimi corpiciattoli, aventi affinità per il bleu di metilene alcalino, e che sembrerebbero subire fasi regolari di sviluppo, dopo che sono usciti dai corpi di Negri.

La lesione di continuità, attraverso cui si fa strada il virus rabido o esisteva già o è prodotta, come avviene nella maggioranza dei casi, dalla morsicatura di un animale, generalmente il cane; il mezzo di trasporto dell'agente infettante è quasi sempre la *saliva :* pure non è escluso che la trasmissione possa avvenire con altri materiali, provenienti dall'organismo infetto. Ma sovratutto il *virus* si trova allo *stato di purezza nei centri nervosi,* in guisa che, mediante l'iniezione di questo materiale infetto in animali sani, specialmente se l'iniezione stessa venne praticata nei centri nervosi, si può renderli malati di rabbia.

È provato che tutti i mammiferi possono ammalare di rabbia; però gli animali, che più frequentemente ne sono attaccati, sono, oltre l'uomo, il cane, il gatto, il lupo; poi il coniglio, la vacca, il cavallo, il maiale, la pecora, e molti altri, anche non mammiferi, fra i quali i polli e le oche. Negri ha trovato i parassiti, da lui descritti, anche nella infezione rabica degli uccelli, come Galli-Valerio li ha trovati, però piccolissimi e scarsi, nei ratti da lui infettati. Pare che il virus rabido sia trasmissibile alla rana, e da questa poi possa riportarsi negli animali a sangue caldo.

Per riguardo alle sedi del *virus* negli indivui infetti è noto che, come ora si è detto, il sistema nervoso rappresenta il luogo ove prin-

cipalmente si raccoglie; ciò è dimostrato dalle alterazioni degenerative e infiammatorie, che presentano i tessuti nervosi centrali degli animali morti di rabbia, e i sintomi clinici di questa infezione che sono tutti a carico del sistema nervoso. Oltre che nel cervello e nella saliva, il *virus* esiste nelle ghiandole salivari, nel muco della bocca e dei bronchi, nelle ghiandole lagrimali, nelle capsule surrenali, nella linfa. Invece è incerta la sua presenza nei muscoli, nel sangue, nell'orina, nello sperma, nel latte.

La *virulenza* dei germi della rabbia può subire notevoli oscillazioni.

Il grado normale di virulenza è quello proprio della così detta *rabbia da strada* (Pasteur). L'inoculazione subdurale in un coniglio con una particella del cervello di un cane rabbioso produce la morte dell'animale in circa quindici giorni.

Questo valore medio della virulenza può essere aumentato o diminuito (Pasteur).

Si aumenta la virulenza col passaggio del *virus* per inoculazione subdurale, attraverso una serie di conigli, rendendo così gradatamente più breve il periodo di incubazione della malattia, fino a raggiungere un *minimum* di sei giorni. Arrivati a questo punto, per quanti passaggi si facciano attraverso alla medesima specie animale, il *virus* rimane costante nella sua virulenza (*virus fisso*) sia per i conigli, sia per altre specie animali.

Si attenua la virulenza del *virus* rabido, sino alla sua completa inattività, con ripetuti passaggi, praticati col metodo subdurale, da scimmia a scimmia (Pasteur), o da cane a cane (Celli, Zuppi). Per altre vie e con altri mezzi si può arrivare all'attenuazione della rabbia da strada o del *virus* fisso costante, e si usarono a tale scopo: il siero di sangue di animali immuni dalla rabbia, il succo gastrico (Percival, Valli, Centanni), le temperature elevate (45° per 24 ore o 50° per un'ora [Celli]), la luce intensa, l'aria e l'essiccamento, l'ossigeno, la diluzione col Na Cl (Högyes) e finalmente molte sostanze antisettiche.

Invece la virulenza rimane a lungo invariata, talvolta per mesi interi (Viola), se il materiale rabido si conserva in ambiente umido, protetto dalla luce e dall'aria, o nel vuoto a temperatura bassa (da − 4° a + 3° [Viola]).

Le forti pressioni di 200 e più atmosfere non hanno azione sul *virus* della rabbia e nemmeno la bassa temperatura dell'aria liquida (− 120°). È resistente anche alla putrefazione; i raggi X non hanno, secondo Carré e Calabresi, che un'azione insignificante; altrettanto si può dire del radio.

Numerosi furono i tentativi per ottenere il *virus* rabico in cultura artificiale, ma con risultati poco soddisfacenti.

Recentemente però il Noguchi ha affermato di aver ottenuto il *virus* rabido in cultura pura. Il metodo di Noguchi consiste nel prelevare sterilmente un frammento di rene di coniglio e nell'introdurlo in tubi contenenti liquido-ascite sterile, nel seminarvi sostanza nervosa rabida e nel coprire il liquido con olio di vaselina sterile. Egli avrebbe ottenuto culture positive e trapiantabili di tubo in tubo: però non riferisce sul numero di queste generazioni successive, cosicchè non si può giudicare dei risultati ottenuti. Noguchi afferma però la comparsa nelle culture di corpi rotondeggianti, di grandi dimensioni (1-15 μ), con nucleo e protoplasma che dovrebbero essere interpretati come protozoi con forme di scissione.

Una moltiplicazione iniziale dei corpi del Negri avrebbe pure ottenuto la Wessel servendosi di piastre d'agar al cervello.

Secondo Volpino, che ripetè le esperienze di Noguchi, i corpuscoli trovati e descritti dal Noguchi stesso non sarebbero che gocciole lipoidi, colorantisi col liquido del Giemsa in maniera da simulare dei microrganismi.

Anche Levaditi, ha comunicato di essere riuscito ad ottenere il *virus* rabido in cultura pura sino al terzo trapianto in simbiosi con cellule nervose, secondo il metodo Carrel.

Per produrre le infezioni sperimentali negli animali il *virus* rabido si può inoculare, oltre che sotto la dura madre, sotto le meningi spinali, o attraverso la membrana tectoria del quarto ventricolo, o nella camera anteriore dell'occhio, o nei nervi periferici (Di Vestea e Zagari).

Si iniettò il *virus* direttamente nei vasi sanguigni, in alcune cavità del corpo e in parecchi tessuti, e da tutte queste ricerche sperimentali risultò, che i vari tessuti trasmettono in modo assai diverso l'*infezione*. Questa avviene in modo certo, quando vengano colpiti *direttamente i nervi* o quando il *virus* penetri nella pelle, nel tessuto sottocutaneo, e nei muscoli.

Sembra inoltre che la *quantità del virus*, introdotto nell'organismo, abbia influenza sull'insorgere dell'infezione; piccole quantità di *virus*, iniettate sotto la cute, nel cane, sono il più delle volte senza effetto, mentre, se la iniezione fu più abbondante, si manifesta la rabbia.

Due sono le *vie seguite dal virus nell'organismo* per arrivare dal punto d'introduzione al sistema nervoso centrale, al quale deve pervenire per provocare la rabbia. O il *virus* entra nel torrente san-

guigno, sia direttamente per le *vene*, sia indirettamente per le *vie linfatiche;* o penetra senz'altro nei *nervi periferici*, e per questi raggiunge il sistema nervoso centrale. Quest'ultima modalità d'infezione è la più frequente, benchè non sia costante (Pasteur, Di Vestea, Zagari, Kelman). Il *virus*, penetrato in tal guisa, si trova dapprima in quella porzione di sistema nervoso centrale, che è in più diretta relazione dei nervi, che provengono dal punto nel quale avvenne l'inoculazione.

È certo che si può provocare la rabbia con l'*iniezione endovenosa del virus;* però non si riesce egualmente a provocare la rabbia in individui sani, iniettando in essi sangue di individui malati. Pare tuttavia, che il sangue degli animali rabbiosi contenga *prodotti tossici* dell'agente della rabbia in quanto esso è capace di conferire la immunità. Ma sulla natura di questi prodotti tossici non abbiamo ancora alcuna notizia sicura.

Concludendo: il *virus* rabido per solito arriva al sistema nervoso centrale, lungo i nervi, e da esso torna nuovamente alla periferia, nelle diverse regioni del corpo, e principalmente nelle ghiandole salivari, nelle quali arriva, seguendo la via dei nervi, come Bertarelli ha dimostrato nel cane. Talvolta i prodotti tossici della rabbia arrivano più rapidamente al sistema nervoso centrale, per il torrente circolatorio.

II. — Azione del virus rabido sui tessuti.

I fenomeni fondamentali del processo morboso si svolgono nel sistema nervoso centrale, dove, come si è detto, hà sede il veleno rabido. È per ciò che tal tessuto fu oggetto precipuo di minute ricerche istologiche, per parte di molti osservatori. Le osservazioni fatte ci portano a questa conclusione generale: che il veleno della rabbia agisce sugli elementi nervosi, da principio come uno stimolo progressivo, che conduce poi a processi distruttivi e alle paralisi di questi elementi.

Nei cani e nei gatti idrofobi si trovarono focolai di rammollimento al fondo del quarto ventricolo, in prossimità del talamo, nei gangli grigi della base del cervello, e disseminati nel midollo spinale. Anche nella rabbia dell'uomo si videro focolai necrotici nelle corna anteriori e posteriori del midollo spinale e nei cordoni posteriori (fascio di Goll e fascio di Burdach). Simili alterazioni si videro anche nella corteccia cerebrale, in vicinanza della scissura di Silvio e del lobo olfattorio.

Le *alterazioni microscopiche* sono costanti, sia nella rabbia da strada, sia in quella sperimentale, prodotta col *virus fisso.* Esse sono più manifeste nel rigonfiamento lombare, che in altre parti del midollo spinale, quando l'infezione sperimentale partì dal nervo sciatico; invece, quando il *virus* provenne dal nervo mediano, sono più evidenti nel rigonfiamento cervicale (Schäffer).

Antiche ricerche misero in evidenza le alterazioni del sistema vascolare nei punti lesi (dilatazione dei vasi sanguigni, spazi perivascolari ripieni di leucociti, talvolta obliterazione per trombi del lume vasale), e mostrarono anche come si alterino i tessuti in vicinanza dei punti, ove esistano tali fatti a carico delle vie sanguigne. Ricerche più moderne hanno poi messo in evidenza le alterazioni degli elementi cellulari nervosi.

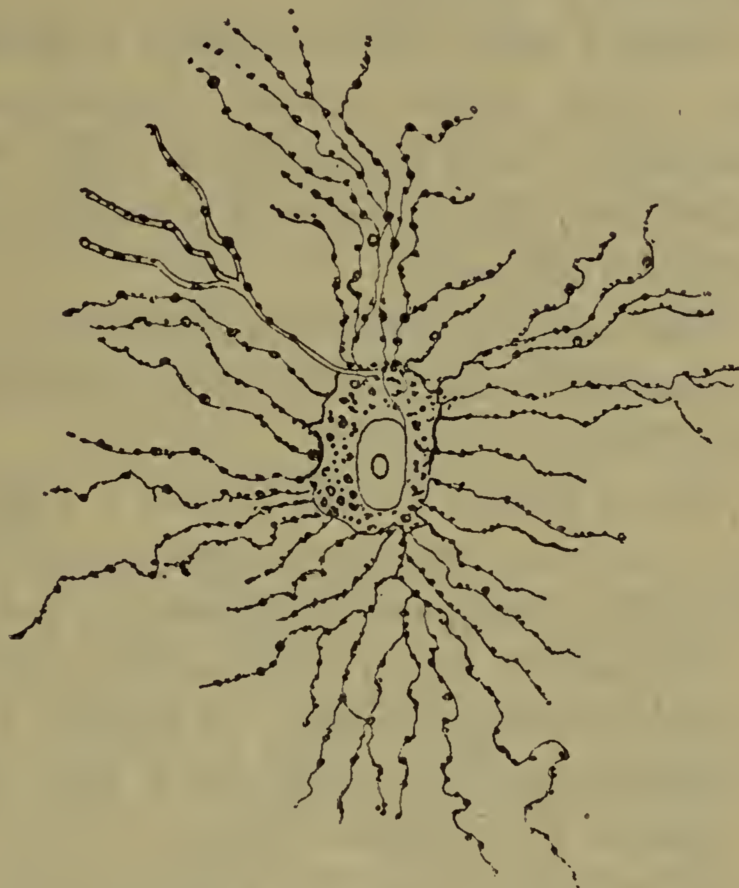


Fig. 155. — Cellula di *neuroglia* nella rabbia (secondo Golgi).

Le ricerche più complete sono quelle del Golgi, intraprese sul sistema nervoso centrale dei conigli morti per infezione col *virus* fisso, o uccisi durante la manifestazioni della rabbia paralitica, o ancora prima che questa si manifestasse. Il Golgi trovò col suo noto metodo, alterazioni costanti nella struttura e nella forma delle cellule nervose del cervello, del midollo allungato e del midollo spinale; e raccolse le alterazioni di questi elementi per effetto del veleno rabido, sotto il nome di *encefalomielite parenchimatosa.* Le alterazioni, messe in evidenza dal Golgi, consistono in un rimpiccolimento degli elementi, formazione di vacuoli e metamorfosi vescicolare, atrofia progressiva del corpo cellulare e dei prolungamenti protoplasmatici, rigonfiamenti circoscritti o diffusi nei prolungamenti nervosi, raggrinzamenti e perdite di sostanza per parte del corpo cellulare (cellule della corteccia cerebrale e dei gangli della base, cellule del Purkinje del cervelletto). Negli stadi più avanzati della rabbia paralitica si osserva inoltre metamorfosi grassa granulare della cellula nervosa,

metamorfosi che conduce alla morte della cellula stessa; nei casi con decorso molto protratto anche le cellule della neuroglia subiscono questa metamorfosi (v. fig. 155). Anche il nucleo cellulare è profondamente alterato; esso si presenta rigonfio, a contorni sbiaditi; la cromatina è più visibile. Talvolta si hanno fenomeni patologici anche in altri elementi, oltre che nelle cellule nervose. Si possono così avere scissioni indirette negli endoteli vasali, nelle cellule della neuroglia e negli epiteli ependimali. Nei nuclei delle cellule nervose prevalgono fenomeni di cariolisi.

Anche i *gangli intervertebrali* presentano analoghe alterazioni dei vasi e delle cellule nervose (formazione di vacuoli, intorbidamento granulare). Sulla neuroglia il *virus* rabido dovrebbe avere un'azione stimolante, determinandovi processi ipertrofici ed iperplastici (Germano e Cobianco).

Ricerche istologiche, intraprese con altri metodi (Nissl), metterebbero in maggior evidenza il processo cromatolitico, che si svolge nella cellula nervosa (Nagy).

Alcuni autori, fra cui Ramon y Cajal, hanno ammesso una particolare ipertrofia delle neurofibrille: tale reperto però ha il valore di un fenomeno puramente degenerativo, non costante, nè specifico.

Controversi sono i risultati delle indagini sulla *sostanza bianca* del sistema nervoso centrale. Schaeffer descrisse alterazioni ipertrofiche e degenerative del cilindrasse e della guaina mielinica.

Inoltre si trovarono alterati i nervi periferici e, sebbene in modo meno caratteristico, le ghiandole salivari, i reni, le ghiandole linfatiche.

Van Gehuchten e Nélis descrissero particolareggiatamente profonde e precoci lesioni atrofiche e distruttive delle cellule nervose, per proliferazione della capsula endoteliale dei gangli periferici cerebro-spinali o simpatici, lesioni che dovrebbero permettere da sole la diagnosi istologica della rabbia. Le ricerche istologiche di questi due autori ebbero ripetute conferme, ma si dimostrò, che dette lesioni non sono specifiche, nemmeno per la rabbia da strada, ma si trovano in altre malattie da infezione, quali il croup (Croig) e il cimurro (Stazzi), ed anche in malattie non infettive, come il diabete insipido (Marie). Della medesima opinione è il Daddi, il quale non considera nemmeno le alterazioni descritte dal Babes nel midollo spinale, come caratteristiche per la rabbia.

III. — Forme cliniche e sintomi della rabbia.

Il *periodo di incubazione* di questa infezione è incostante, e può variare da 20 a 60 giorni: ad esso segue il *periodo prodromale*, accompagnato da depressione nervosa, da alterazioni della funzione cardiaca, respiratoria, termogenetica: indi la malattia irrompe con febbre, e può manifestarsi in due forme: l'una *furiosa* o *convulsiva*, comune all'uomo e ad altri animali; l'altra *paralitica* o *muta*, rara nell'uomo, frequente nei cani.

Nello stadio prodromico della forma paralitica l'uomo e l'animale sono tormentati dalla iperestesia della cicatrice e dell'arto morsicato; e, sotto un incubo ed una inquietudine generale, si iniziano, cominciando dall'arto traumatizzato, fatti paralitici, che hanno tutti i caratteri della poliomielite anteriore acuta, con mancanza di riflessi; po con fenomeni spasmodici, dolori e anestesia, il malato si avvicina alla morte. In questa forma parassitaria si troverebbero i corpi del Negri, prevalentemente nei gangli spinali.

Nello stadio prodromico, proprio della forma furiosa, l'uomo comincia ad essere afflitto da dolori di testa, fugge dalla società, è tormentato dall'iperestesia della ferita; tanto l'uomo che l'animale poi sono sorpresi da grande inquietudine, da insonnia e da un continuo bisogno di movimento. Questo periodo dura pochi giorni; seguono la sovraeccitazione, i ripetuti e profondi sospiri, il singhiozzo, il cambiamento di timbro nella voce. Il cane urla e morsica, inghiotte qualsiasi sostanza, rifiutando il cibo naturale: beve enormemente. L'uomo non può inghiottire, perchè la tormentosa iperestesia di tutti i tessuti e delle mucose non glielo permette. Si ripetono più spesso i crampi, aumenta la temperatura; cominciano i deliri, le allucinazioni e gli accessi maniaci, accompagnati da forte salivazione. Questi sono i fenomeni che precorrono la *paralisi*, in cui poi è profondamente alterata anche la sensibilità. Quando la malattia si è dichiarata nell'uomo, la morte avviene al più tardi nell'ottava giornata.

IV. — Le vaccinazioni antirabiche.

Il numero degli ammalati per rabbia non è certamente considerevole fra gli uomini, poichè l'uomo presenta una certa immunità per questa malattia. Non più del 15-20 % di coloro che vennero morsicati da animali indubbiamente rabbiosi, senza prendere precauzioni spe-

ciali, sono colpiti da questo terribile morbo (Högyes). Sin dai tempi antichi si cercò di distruggere localmente il *virus* nel suo punto di penetrazione nell'organismo, con l'intervento di mezzi antisettici o colla cauterizzazione; ma questi mezzi riescono rare volte efficaci, perchè applicati troppo tardi, quando il *virus* rabido si è già diffuso, penetrando nel sistema nervoso periferico, il che avviene in poche ore oppure in uno o due giorni. Allora le vaccinazioni antirabiche riescono di effetto sicuro.

Si deve al Pasteur la scoperta del *vaccino antirabico*. L'idea di questa vaccinazione venne al Pasteur durante i suoi memorabili esperimenti sulla rabbia, e specialmente quando intraprendeva quelli di attenuazione del *virus* rabido, facendolo passare attraverso il corpo delle scimmie. Col *virus* così attenuato immunizzò i cani contro la rabbia: 22 cani vaccinati e altri 23 non vaccinati, vennero morsicati da un cane rabbioso, ed egli assicurò che i primi rimasero tutti incolumi, dei secondi ammalarono il 60 $^{o}/_{0}$.

Nel 1885 il Pasteur pubblicò le osservazioni sulle prime vaccinazioni dell'uomo; il vaccino adoperato era stato ottenuto dal midollo spinale di un animale rabbioso, ed era stato essiccato all'aria ed alla temperatura di 20°.

Continuò poi i suoi esperimenti e, via via, in varie occasioni dette notizia dei risultati ottenuti, finchè nel 1887 confermò l'azione benefica del vaccino antirabico, e l'attribuì ad una sostanza chimica in esso contenuta.

Il principio della cura antirabica è oggi questo: immunizzare l'individuo morsicato nel lungo periodo d'incubazione che intercede tra il momento del morso e lo scoppiare della malattia, in modo che, quando il *virus* rabido inoculato tende a portarsi nei centri nervosi, trovi ben preparati i meccanismi di difesa dell'organismo. Il metodo pratico di vaccinazione oggi in uso consiste nell'attenuare la virulenza del midollo spinale di coniglio, morto in seguito all'innesto endocranico (sotto la dura madre) del *veleno fisso* del Pasteur, disseccandolo a circa 22°, e conservandolo sterile, sospeso in un apposito recipiente di vetro, sul fondo del quale sia steso uno strato di KOH, e che sia tappato con cotone a fine di non impedire il passaggio dell'aria. I midolli in tal modo conservati perdono, dopo 11 giorni circa, ogni virulenza, anche se inoculati sotto la dura madre, mentre sono tanto più virulenti, quanto più si degrada nel periodo di essiccamento.

Per adoperarli nelle *vaccinazioni* si stemperano in piccole quantità nel brodo sterilizzato, o nell'acqua salata sterilizzata e si iniettano

sotto la cute, cominciando con midolli molto essiccati e perciò poco virulenti e passando mano a mano a midolli più virulenti, perchè più freschi.

Nei casi però, nei quali, come nelle morsicature al viso, alle mani, nelle morsicature di volpi rabbiose, il periodo d'incubazione è assai breve, si ricorre ad un diverso *trattamento* detto *intensivo*, che consiste nell'iniettare in un sol giorno, successivamente, vari vaccini, in modo da esaurire in pochi giorni tutta la serie dei midolli; quindi si comincia un nuovo trattamento, più di rado un terzo.

Alla cura intensiva per qualità si preferisce da alcuni quella intensiva per quantità, introducendo progressivamente una dose sempre maggiore di materiale.

Sembra provato, che il metodo Pasteur, così modificato, abbia diminuito grandemente nell'uomo la mortalità per rabbia canina. Infatti le varie statistiche negli uomini, non sottoposti a trattamento, dimostrano che le morsicature per volpi rabbiose dànno una mortalità che varia da 80 a 100 %, quelle ordinarie dei cani, dei gatti, delle vacche da circa 16 a 20 %; se il cane ha morso alla mano, la proporzione dei morti sale al 60 %, se al viso essa arriva all'80 %. Invece, con la cura Pasteur, per citare un esempio, nel 1886, su 2862 vaccinati si ebbe una mortalità media di appena 1,15 %; le morsicature al viso, che erano 214, dettero una mortalità di 5,14 %; quelle di volpi di 14 %. Nel 1888 crebbe l'uso della vaccinazione e la mortalità ebbe ancora sensibilmente a diminuire. Questi buoni risultati ebbero conferma da ogni parte.

La cura antirabica non ha alcuna efficacia quando sono comparsi i primi sintomi della malattia.

Gli oppositori delle vaccinazioni antirabiche obiettarono, che non tutti i vaccinati vengono morsicati da cani rabbiosi, da ciò l'ottimismo delle statistiche. A queste obiezioni rispose il Pasteur, accertandosi, nell'intraprendere le vaccinazioni, se l'animale morsicatore era effettivamente affetto da rabbia, e potè stabilire con dati statistici, che, sugli individui certamente infettati, la vaccinazione abbassava la mortalità fino all'1,39 %. Anche il Nitsch conclude le sue ricerche sulla vaccinazione antirabica alla Pasteur, riconoscendo l'utilità pratica e i risultati favorevoli di questo metodo.

Altri metodi vennero suggeriti per la vaccinazione antirabica:

1.° Le vaccinazioni col *virus* fisso diluito; il liquido normale sarebbe composto di una parte di midollo, diluita con 100 parti di una soluzione fisiologica di Na Cl, che viene poi diluita nuovamente fino al titolo di 1 %oooo.

2.° Vaccinazione con il *virus* fisso riscaldato.

3.° Vaccinazione col siero di animali immunizzati (Tizzoni e Centanni), il quale dovrebbe avere valore preventivo e curativo.

4.° Di recente si affermò, che l'immunizzazione degli animali si otteneva anche colle iniezioni di particelle di midollo spinale normale (Babes); ma questa conclusione non fu comfermata.

Gli Istituti antirabici, che sono numerosi anche in Italia, pubblicano regolarmente i loro dati statistici che sarà opportuno consultare.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

Le ricerche del Pasteur sono pubblicate nelle annate (1886-89) dei *Compt. rend. de l'Acad. des Sciences*, Paris, e negli *Anales de l'Instit. Pasteur* (1887-1888). — Pasteur, *Le traitément de la rage*, Paris 1886.

Per le ricerche del Negri si consulti *Lo Sperimentale*, anno LVIII, fasc. II, e il *Bollettino della Società medica di Pavia* dal 1903 in poi, e gli *Atti dell'Accademia dei Lincei*, 1909.

Per la bibliografia in generale si vegga Volpino, nel Lustig, *Malattie infettive dell'uomo e degli animali*, vol. II, a pag. 979-80, Milano 1915.

CAPITOLO IV.

Altre malattie umane da virus filtrabili.

I. — La poliomielite epidemica (Malattia di Heine-Medin).

Questa malattia, detta anche *paralisi spinale infantile* o *malattia di Heine-Medin*, è una infezione epidemica, contagiosa, diffusa in tutto il mondo, che colpisce la prima età.

Per la storia di questa malattia, accanto ai nomi di Heine e Medin si devono ricordare quelli di Duchesne e Salomon, che, con lo studio delle modificazioni della eccitabilità elettrica, stabilirono uno dei segni più caratteristici della malattia; i nomi di Vizioli, di Oppenheim, di Strümpell, di Marie, di Wickmann, di Müller e di altri che ne studiarono e completarono il quadro clinico.

Le prime epidemie, studiate in maniera completa, furono quelle che si svolsero in Svezia nel 1887 e nel 1895, descritte dal Medin: il carattere epidemico fu inoltre confermato da Wickmann in Svezia, da Müller in Germania, da Pieraccini, Frisco ed altri in Italia, da Flexner in America.

Per quanto riguarda l'*eziologia* di questa malattia, Strümpell e

Marie discussero per i primi la verosimiglianza dell'ipotesi che la forma morbosa in questione fosse da considerarsi come una malattia da infezione. Vennero quindi isolati e descritti, usando gli stessi mezzi di indagine adoperati per altre infezioni, numerosi microrganismi.

Ma l'ipotesi della natura bacterica della poliomielite fu abbandonata, fino a che in questi ultimi tempi di nuovo è risorta per opera di vari autori americani (Nuzum e Herzog, Rosenow, Towne e Wheeler) i quali hanno trovato costantemente un micrococco Gram-positivo nel sistema nervoso di individui morti per poliomielite. Le colture, più attive, se mantenute in condizioni di anerobiosi, riprodurrebbero la malattia negli animali. Secondo Mathers però tale micrococco dovrebbe considerarsi semplicemente come un invasore secondario.

Da altra parte altri autori, con a capo il Flexner, hanno sostenuto che la poliomielite è prodotta da un *virus filtrabile*, finora sconosciuto dal punto di vista morfologico. Tale opinione è confermata da una grandissima quantità di osservazioni e di esperimenti.

I primi sicuri risultati sulla riproduzione sperimentale della malattia nelle scimmie furono ottenuti da Landsteiner e Popper: a questi seguirono quelli di Römer, di Flexner e Levi, di Leiner, di Wiesner e Levaditi che confermarono ed estesero sempre più la conoscenza sulla eziologia di questa infezione.

Come si rileva dagli esperimenti di Landsteiner e Levaditi il *virus* della poliomielite è filtrabile alle candele Berkefeld, Chamberland, Pukall, Reickel A e B; il *virus* filtrato è capace di infettare altre scimmie e determina la riproduzione della malattia con un periodo di incubazione maggiore. È dotato di una certa resistenza naturale: resiste a temperature basse (2°, 4°) specialmente se conservato in glicerina, a temperatura alta (45° per mezz'ora, 15′-16′ a 60°): per nove giorni si può conservare alla temperatura di 22° e per 15 alla temperatura di 37°; resiste all'essiccamento. Con l'essiccamento nel vuoto il midollo spinale della scimmia si conserva virulento per 28 giorni: è resistente alle sostanze disinfettanti. Nel corpo dell'animale il *virus* mantiene la sua virulenza per molto tempo e per più ancora se fuori del sistema nervoso (mucosa del faringe delle scimmie iniettate per via endocerebrale).

Col passaggio attraverso l'animale pare che il *virus* si esalti: fino a ridursi in una specie di *virus* fisso. Nell'uomo il *virus* si trova specialmente nel sistema nervoso centrale: da Flexner e Lewis fu rinvenuto anche nelle ghiandole meseraiche di un bambino morto per poliomielite acuta: negative riuscirono le ricerche fatte nel liquido

cefalo-rachidiano. Nelle scimmie, iniettate per via endocerebrale, il *virus* è contenuto nella mucosa faringea e in quella del naso.

Lungo il midollo sembra che il *virus* si diffonda per i neuroni: tra i metodi di infezione sono anche le iniezioni nei nervi. Alcuni autori ammettono la possibilità dell'infezione, oltrechè per la via linfatica, anche per la via ematogena. Il *virus*, introdotto per bocca, è capace di produrre il quadro morboso: l'introduzione per via respiratoria non dà sempre risultati sicuri.

L'apparato linfatico della mucosa del faringe e dell'intestino sarebbe la sede primitiva costante, essendo la sindrome paralitica quasi sempre preceduta da sintomi intestinali. Dalla bocca, dal naso, dall'intestino il *virus*, seguendo le vie linfatiche dei nervi, giunge nelle meningi e nel sistema nervoso centrale.

Recentemente Noguchi ha tentato, sembra con buoni risultati, anche la cultura del germe del *virus* filtrato. Le sue ricerche attendono però ulteriori conferme.

La malattia di Heine-Medin si inizia con febbre, disturbi generali (cefalea, rigidità della nuca, dolori agli arti) e dell'apparato digerente: l'angina, la corizza, la bronco-polmonite possono costituire i primi sintomi della malattia. La paralisi colpisce per lo più le gambe, ma anche parte del dorso e del capo. Col permanere dei fatti paralitici si hanno in seguito atrofie muscolari, contratture, deformità.

Wickmann ha distinto otto forme acute di malattia di Heine-Medin: la forma spinale poliomielitica, quella che decorre col quadro della paralisi di Landry, la bulbare, l'encefalitica, l'atassica, la forma neuritica, meningitica, abortiva. Diverse forme cliniche vengono pure descritte nella poliomielite sperimentale: è importante ricordare la forma che rassomiglia completamente a quella dell'uomo, nella quale la successione delle paralisi corrisponde al tipo della paralisi ascendente.

Dal lato anatomo-patologico, oltre le comuni alterazioni dei vari organi che corrispondono a quelle di un'infezione generale (tumore di milza, rigonfiamento torbido dei reni, nefrite, emorragie sottopericardiche e sottopleuriche), si osservano importanti alterazioni del sistema nervoso centrale. Nel midollo spinale, oltre le alterazioni del tessuto interstiziale e dei vasi, oltre l'edema, l'alterazione più grave, alla quale è legata la paralisi, è quella delle cellule gangliari delle corna anteriori (scomparsa della rete intracellulare delle neuro-fibrille, distruzione delle zolle tigroidi delle cellule, nucleo con fenomeni di lisi). Nelle corna posteriori le alterazioni parenchimatose sono meno nette di quelle delle corna anteriori. Nei cordoni bianchi si notano cilin-

drassi rigonfi. Nelle radici anteriori e posteriori si ha un infiltrato parvicellulare tra i fasci nervosi e i vasi.

Nel midollo allungato e nel ponte i rapporti tra le alterazioni interstiziali e le cellule nervose sono intimi come nel midollo. Anche nel cervello si trovano segni di infiammazione.

All'infiammazione acuta succedono fatti di sclerosi sia nel midollo che nel cervello: nel cervello si hanno focolai sclerotici con sede nella corteccia: possono essere multipli nel lobo parietale e frontale: a volte si hanno lesioni più estese nelle circonvoluzioni centrali, sino al corpo calloso.

La *mortalità* è circa del 10 %.

L'immunità che si produce in quelli che hanno sofferto la malattia non è assoluta: i tentativi fatti di immunizzare le scimmie col *virus* inoculato in piccole dosi o modificato da azioni fisiche e chimiche, oppure con miscele di *virus* e siero, contenente anticorpi, hanno ottenuto risultati poco probativi.

II. — La febbre da pappataci.

La *febbre da pappataci,* quantunque conosciuta da oltre un ventennio, da pochi anni soltanto è stata ben definita come entità patologica. L'eziologia di questa forma morbosa è rimasta ignota per molto tempo, sebbene si siano avanzate numerose e svariate ipotesi.

Nel 1905 Taussig in Dalmazia e in Erzegovina, in seguito Franz e Doen emisero l'ipotesi che la trasmissione della febbre da pappataci fosse opera di speciali ditteri, di cui avevano osservato la costante presenza nelle località colpite da epidemia.

I loro risultati furono poi confermati in Italia da Napolitani e Tedeschi, i quali riuscirono a riprodurre sperimentalmente nella scimmia, iniettando $^1/_2$ cm.^{3} di siero, filtrato attraverso una candela Berkefeld, una forma febbrile assai simile alla febbre da pappataci dell'uomo.

Quantunque l'eziologia vera di questa forma morbosa non sia ancora del tutto risolta è oggi ammesso, che l'agente eziologico della febbre da pappataci appartenga alla categoria dei *virus* filtrabili.

Il *virus* infettante è contenuto nel sangue degli ammalati durante il periodo febbrile ed è specialmente attivo durante la seconda giornata di malattia. La trasmissione del *virus* da uomo a uomo è fatta per opera della femmina del *phlebotomus papatasii* che rimane, sino ad oggi, il solo veicolo dimostrato. Il *virus* per raggiungere il massimo grado di infettività deve soggiornare da 8 a 12 giorni nelle

ghiandole salivari del dittero trasmettitore. La malattia si può anch trasmettere sperimentalmente da uomo e uomo, iniettando per via ipo dermica siero di sangue tolto, ad un individuo malato nel period febbrile. Non è dimostrata la recettività per gli animali da laboratori per la febbre da pappataci, come pure non è accertato se il flebotom sia capace di trasmettere il *virus* alle nuove generazioni o se sia ne cessaria una nuova infezione, ogni anno, dall'uomo.

Questa forma morbosa è caratterizzata da un improvviso attacco feb brile con cefalea e dolori muscolari, dalla comparsa, non costant però, di turbe a carico del tubo gastro-enterico e di qualche epistassi dalla defervescenza graduale della febbre in circa tre giorni, lasciand però il malato in istato di grande prostrazione.

Sono frequenti le recidive: non si può quindi parlare di immunit acquisita. Si riscontra però un leggero aumento di resistenza negl individui già colpiti e un certo grado di immunità da acclimatazion in quelli che da lungo tempo vivono nelle regioni infestate da epi demie di queste febbri.

L'anatomia patologica dei singoli organi rimane sconosciuta, non es sendosi mai verificato un caso di morte per febbre da pappataci.

III. — Il dengue.

Il *dengue* è una malattia infettiva febbrile dei tropici: può compa rire nella stagione calda anche in zone subtropicali e temperate.

Non si hanno prove della contagiosità della malattia.

È ignoto l'agente specifico. Si tratta certo di un *virus* filtrabile ch esiste nel sangue degli ammalati. Ashburg e Craig sono riusciti trasmettere il dengue dai malati ai sani, inoculando a questi sangu prelevato da individui affetti da questa forma morbosa e filtrato at traverso le solite candele.

La malattia è in genere inoculata da una zanzara: il *culex fatigans* essa sarebbe certo il principale agente trasmettitore: Legendre da rebbe importanza anche a qualche specie di *stegomyia.*

Dopo un periodo di incubazione di 2-6 giorni, la malattia si inizi con forte febbre, cefalea, dolori toracici, lombari e alle estremità. L articolazioni si rendono dolenti, senza segni obiettivi di flogosi. Si h intensa leucopenia. Al terzo giorno si ha caduta della febbre pe crisi e, dopo due giorni di remissione ricompare, ma con minore in tensità: a questo secondo periodo febbrile si accompagna un'eruzion che si inizia alle mani e si diffonde poi alle braccia, al tronco, all gambe: ricorda il tipo morbilliforme o scarlattiforme.

Un attacco di dengue pare lasci un'immunità assai durevole.

L'anatomia patologica è sconosciuta. L'unica profilassi razionale consiste nell'evitare le punture delle zanzare.

La febbre dei sette giorni in India non è, secondo Castellani e Chalmers, che una varietà di *dengue*.

Il decorso è simile a quello del *dengue*, simile ne è la curva febbrile e la durata. Notasi leucopenia con aumento di mononucleati.

La mortalità è nulla.

IV. — Il tracoma.

Il tracoma è una malattia contagiosa, cronica della congiuntiva, caratterizzata da neoformazioni nodulari, le quali lasciano, dopo la loro evoluzione, un tessuto cicatriziale.

Circa la sua eziologia molto si scrisse e si discusse: tutti i microrganismi, rinvenuti nelle congiuntiviti acute, subacute, croniche e anche nella congiuntiva normale, furono considerati come gli agenti patogeni del tracoma senza però che alcuno di essi resistesse ad una critica severa. Nel 1907 Halbestädter e Prowaczeck descrissero nelle cellule epiteliali della congiuntiva tracomatosa, in vicinanza del nucleo, speciali forme di *clamidozoi*.

La loro specificità venne messa in dubbio da molti autori, essendo stati ritrovati tali corpuscoli, oltre che nel tracoma, in affezioni diverse (congiuntivite gonococcica, crupale, catarro primaverile, ecc.). Recenti ricerche di Paparcone dimostrerebbero però che i detti corpuscoli nella loro forma tipica, caratteristica, si rinvengono costantemente e solo nei casi di tracoma che non furono curati.

Noguchi sarebbe recentemente riuscito a coltivarli su terreni di cultura in condizioni anaerobie.

Il *virus* tracomatoso viene considerato tra i *virus* filtrabili: Bertarelli e Cecchetto, in Italia, provocarono in un macaco, con materiale filtrato per una candela Berkefeld, una congiuntivite assai simile al tracoma.

Appunti bibliografici.

Sulla poliomielite vedi:

Flexner, Vedi lavori nei *Reprints of the Rockfeller Institute* e nel *Journ. of. exp. Med. — Journ. of. Am. med. ass*, 1913; *La Pediatria,* anno XXII, p. 22.

Römer, *Die epidemische Kinderlähmung,* Berlin, Springer, 1911.

Dionisi, *Trattato delle malattie infettive* di A. Lustig, vol. II, p. 1051.

Rosenow, Towne e Weehler, *Journ. of the Am. Med. ass.,* 1916, vol. 67, p. 1205.

MATHERS, *Journ. of the Am. Med. ass.*, 1916, vol. 67, p. 1019.
Sulla febbre da pappataci, vedi:

BIRT, *Journ. of the Royal Army med. corps*, 1910.

GRASSI, *Mem. della Società ital. delle Scienze*, Serie III, V, 14, 1907.

NAPOLITANI e TEDESCHI, *Annali di Igiene Sper.*, vol. 21, 1911.

TEDESCHI, Vol. II a pag. 949 del LUSTIG, *Malattie infettive*, ecc., Milano 1915.

Sul dengue:

CASTELLANI and CHALMERS, *Manual of tropical dicases*, London 1913.

Sul tracoma la bibliografia è raccolta da PAPARCONE in LUSTIG, *Malattie infettive dell'uomo e degli animali*, vol. II, Milano 1915, p. 958.

CAPITOLO V.

Malattie degli animali prodotte da virus filtrabili.

I. — AFTA EPIZOOTICA.

È un'infezione acuta contagiosa che colpisce specialmente i bovini in forma epizootica. La contagiosità della malattia fra bovini, la sua trasmissione a varie specie di animali e anche all'uomo furono constatate da Sagar nel 1764. Le ricerche sull'agente specifico non ebbero finora risultati attendibili. I *micrococchi* descritti dal Rivolta, lo *streptococcus involutus* di Kurth, il *protozoo* di Fungers, il *bacillo* descritto da Babes e Proca, il *cytorryctes* scoperto e studiato dal Siegel, confermato poi da Nicolaus nel 1911, non hanno che un valore storico.

Restano pertanto ancora oggi esatte le affermazioni di Löffler e Frosch nel 1898: nessuno dei microrganismi descritti deve ritenersi come l'agente specifico dell'afta; negativi risultano l'esame diretto della linfa virulenta e le culture fatte coi metodi più svariati.

La linfa virulenta e diluita, anche se filtrata attraverso filtri Berkefeld e Chamberland, conserva inalterato il potere di riprodurre sperimentalmente ed in serie la malattia.

Il *virus* aftoso, è dunque a tutt'oggi, considerato tra i *virus* filtrabili. Esso è contenuto quasi esclusivamente nella linfa delle vescicole aftose; le secrezioni degli animali infetti diventano virulente, solo quando vi si mescoli la linfa. La saliva degli animali è spesso inattiva, il latte, di per sè, non è virulento; lo diviene se vi si mescolano traccie, anche minime, della sierosità delle vescicole localizzate sulle mammelle o sui capezzoli. Il *virus* è reso inattivo col riscal-

damento a 37° per 12-24 ore, a 60°-70° per 10, 30 minuti e dopo 24 ore di essiccamento alla temperatura ambiente: è poco resistente agli antisettici.

L'infezione naturale avviene per penetrazione del *virus* entro le vie sanguigne, attraverso soluzioni di continuo delle mucose. Negli ultimi giorni della gestazione è possibile il passaggio del *virus* al feto. Sicuro mezzo di trasmissione sperimentale della malattia è la via endovenosa.

La *sierodiagnosi* non ha dato risultati molto soddisfacenti: Lourens afferma di avere ottenuto positiva la prova della deviazione del complemento con sieri antiaftosi: Ascoli ottenne positiva la reazione meiostagmica in 26 dei 28 sieri saggiati.

La malattia si inizia con febbre, inappetenza, diminuzione di secrezione lattea, cui seguono le manifestazioni eruttive: queste insorgono sotto forma di chiazze ecchimotiche e di vescicole specie sulla mucosa orale: ne residuano poi, per rottura del rivestimento epidermico ulcerazioni superficiali che cicatrizzano rapidamente. L'evoluzione completa delle lesioni boccali dura da 8-15 giorni. Si hanno anche localizzazioni al piede, alle mammelle, alle mucose esterne e alla cute.

Per quanto riguarda l'andamento clinico vengono distinte tre forme principali: la forma *benigna,* la forma *grave*, la forma *apoplettica* che costituisce una modalità della setticemia aftosa.

Fra le lesioni anatomo-patologiche meritano particolare menzione le alterazioni del cuore: secondo Joest, che diede una descrizione dettagliata della lesione cardiaca nell'afta apoplettica, si tratterebbe di un processo di miocardite acuta a focolai che può direttamente produrre la morte per insufficienza cardiaca.

L'afta epizootica può trasmettersi anche all'uomo: in via generale può ritenersi che l'organismo umano sia un terreno poco favorevole all'attecchimento dell'afta. Secondo uno studio del Cladiot l'uomo verrebbe più facilmente infettato durante le epizoozie d'afta maligna, da *virus* cioè esaltato.

Esiste un certo grado di immunizzazione attiva, sebbene di breve durata. I tentativi terapeutici fatti sui bovini con sieri di animali immuni o artificialmente preparati non portarono a risultati soddisfacenti.

II. — Peste bovina.

È una malattia infettiva epizootica, che colpisce specialmente i bovini, caratterizzata da grave stato tifoso e da lesione delle mucose.

Sembra originaria dalle steppe dell'Asia centrale e della Russia, da dove si diffuse anche in Europa.

La forma grave comincia con elevazione termica, seguita ben presto da fenomeni generali, abbattimento, stupore. Compaiono poi sulle mucose boccali e faringo-nasali e sulla vagina chiazze iperemiche, erosioni o focolai necrotici. Nell'ultimo periodo alla stipsi succede diarrea intensa, fetida, sopravvengono complicanze polmonari, ipotermia, morte. Il decorso della forma grave è di 5-9 giorni. Sarebbero sensibili al contagio oltre i bovini, gli ovini, i cammelli e, secondo Carré e Fraimbault, anche i suini.

Nicolle ed Adil-Bey dimostrarono che il *virus* appartiene alla categoria dei *virus* filtrabili: agli esperimenti però, eseguiti con modalità diversa, non seguì sempre identico risultato: il grado di filtrabilità del *virus* dipende molto dal modo con cui fu condotto l'esperimento. Memmo, Martoglio, Adam, avrebbero riscontrato, pur non riuscendo a coltivare germi, all'esame microscopico del sangue pestoso piccolissimi germi difficilmente colorabili.

Il *virus* è contenuto in tutti i tessuti e liquidi dell'organismo.

È possibile un'infezione per le vie digerenti per mezzo di erosioni superficiali della bocca o anche, primitivamente, sulla mucosa dello stomaco e dell'intestino.

Come mezzo terapeutico avrebbe dato buoni risultati il siero di animali iperimmunizzati e per le immunizzazioni a scopo profilattico le iniezioni di bile di animali pestosi.

III. — Peste equina.

Domina specialmente nell'Africa Australe: ne sono affetti i cavalli. Si sospetta che il *virus* venga inoculato con punture di insetti notturni, essendo specialmente colpiti i cavalli abbandonati nelle praterie durante la notte.

Dopo un periodo di incubazione di 8-9 giorni (Nocard), la malattia si inizia con febbre elevata a remissioni notturne: dopo alcuni giorni compaiono gravi sintomi generali, abbattimento, tremori muscolari e morte.

I varii tentativi di coltivazione del *virus* (Nocard) riuscirono privi di risultati: poco o nulla quindi si sa sulla natura del *virus* che, per esperienze fatte, deve essere collocato fra i *virus* filtrabili.

IV. — Peste aviaria.

La malattia comincia con elevazioni termiche, abbattimento: succede presto ipotermia e morte in coma. Il decorso talora è fulminante.

Il *virus* non è visibile: attraversa le candele Berkefeld e Chamberland F. Sono virulenti il sangue, il siero, i succhi in genere dell'animale malato.

I tentativi culturali eseguiti ebbero costantemente esito negativo.

La malattia colpisce specialmente i polli.

V. — La peste dei suini o hog-cholera.

La peste dei suini è una malattia infettiva contagiosa causata da un *virus* filtrabile, che determinerebbe negli animali un processo setticemico e più spesso flogosi catarrale di tutte le mucose.

Dall'America del Nord dove, per la prima volta apparve, si diffuse poi anche nell'Europa: ne furono largamente infette l'Austria-Ungheria, la Germania, l'Italia, l'Inghilterra, la Francia.

Il *virus* della peste, come dimostrò Dorset, è invisibile e capace di attraversare i filtri di porcellana.

I vari tentativi culturali sono, sino ad oggi, rimasti senza risultati; ultimamente King e Hoffmann hanno creduto di identificare il *virus* in una spirochetá, (*spirochaeta suis*). L'infezione sperimentale può essere ottenuta con inoculazioni sottocutanee di siero o di sangue defibrinato anche se filtrato attraverso le candele Berkefeld, oppure anche per via orale con sangue o visceri di animali infetti. Il *virus* è anche contenuto nell'orina e nella bile.

È piuttosto resistente ai comuni disinfettanti. La temperatura di 37° danneggia il *virus*: la sua virulenza è soppressa in 30′ a 75°, in 10′ a 100°. La luce solare l'attenua notevolmente.

Nelle condizioni naturali l'infezione avviene in seguito ad ingestione di materiale virulento: ha notevole importanza per la trasmissione il contagio indiretto.

Sul meccanismo di azione del *virus* filtrabile, non si hanno per ora, che ipotesi: con ogni probabilità sono dovuti all'azione diretta del *virus* il processo febbrile ed il catarro delle mucose e, solo raramente, la morte per setticemia. La grande mortalità, il rapido decorso clinico si devono ad un altro intervento microbico, che si associa al

virus specifico, costituito da svariati batteri (b. *suipestifer*, b. *coli*, b. *suisepticus*) i quali vivendo allo stato di virulenza latente nell'organismo del maiale, assumono, per la diminuita difesa organica, una azione patogena. Tranne la forma setticemica, ordinariamente la peste presentasi con lesioni o intestinali o polmonari, più spesso associate. Le lesioni intestinali sono a tipo necrotico, crupale. Gli animali guariti si conservano per sempre refrattarii alla malattia.

VI. — Pleuro-polmonite essudativa dei bovini.

È una malattia epizootica, raramente sporadica, che colpisce i bovini: è caratterizzata da lesioni flogistiche a tipo essudativo del polmone e della pleura. La malattia decorre, di rado, con grande rapidità: ha un decorso, in media, di circa 15 giorni. Termina, quasi sempre, con esito letale. È virulento soltanto il materiale della localizzazione specifica, quindi l'essudato pleurico, il contenuto degli alveoli e dei bronchi, lo scolo nasale. L'infezione naturale avviene per le vie respiratorie: l'ingestione del *virus* conferisce immunità.

Secondo le ricerche di Nocard il *virus* della pleuropolmonite dei bovini è filtrabile, coltivabile e, con fortissimi ingrandimenti, anche visibile, sotto forma di piccolissimi granuli mobili, rifrangenti. Sembra dotato di notevole polimorfismo.

VII. — Agalassia contagiosa.

Sono affette da questa malattia, che infierisce in forma epizootica specialmente nell'Italia centrale e meridionale, le pecore e le capre. È caratterizzata da processi infiammatorii della mammella, dell'occhio e delle articolazioni: si ha inoltre diminuzione o scomparsa del latte. Può essere acuta o cronica. La malattia è contagiosa: di ciò si ebbe anche la riprova sperimentale con iniezioni di pus o di latte di animali malati; servono spesso, secondo Carré, di veicolo alla malattia gli alimenti infetti con essudato congiuntivale.

Le ricerche di Celli e De-Blasi dimostrarono trattarsi di un *virus* filtrabile, togliendo ogni importanza ai precedenti reperti bacteriològici. I tentativi culturali riuscirono negativi.

La malattia sofferta conferisce immunità agli animali: si crede di poter ottenere sperimentalmente anche un'immunità artificiale.

VIII. — Anemia infettiva o perniciosa del cavallo.

È una malattia contagiosa che domina da molto tempo nell'est della Francia e della Germania.

Si distinguono tre forme: acuta, subacuta, cronica: nella forma acuta predomina lo stato tifoso, senza anemia, nella subacuta si hanno remissioni nello stato tifoso e compare anemia: la forma cronica, che può durare 2-4 anni, è caratterizzata dall'anemia progressiva. Il sangue coagula difficilmente, contiene scarsi globuli rossi con poca emoglobina; si ha leucocitosi. Si nota tumore splenico, iperplasia dei gangli linfatici e del midollo osseo.

Le culture di sangue di solito restano sterili. Il *virus*, secondo Carré e Vallée, è filtrabile.

IX. — Febbre tifoide del cavallo.

È malattia assai contagiosa: insorge con febbre intensa, seguìta da eccessiva prostrazione, edema e tinta giallo-pallida della mucosa congiuntivale.

Si deve a Basset l'aver risolto definitivamente il problema della febbre tifoide del cavallo: con l'iniezione endovenosa di sangue defibrinato, tolto a un cavallo ammalato, in un altro sano ripetè sperimentalmente nella sua forma classica la malattia. Il sangue diluito, filtrato poi attraverso candele Berkefeld, è capace di riprodurre, in serie, la malattia. Le ricerche di Basset furono confermate da Bemelmans il quale constatò anche la filtrabilità del *virus* e la sua presenza nel sangue e nello sperma del cavallo infetto o apparentemente guarito.

I tentativi culturali rimasero negativi.

Si hanno diverse forme cliniche dovute o all'azione unica del *virus* filtrante o all'azione del *virus* associato a germi saprofiti dell'apparecchio respiratorio, del tubo gastro-enterico.

Nelle forme associate si ha il reperto necroscopico della pleuropolmonite e della enterite acuta.

L'apparato digerente rappresenta la via abituale d'ingresso del *virus* per ingestione di alimenti infetti; altra via d'ingresso sarebbe la vagina per mezzo dello sperma di cavalli ammalati.

X. — Stomatite papulosa contagiosa dei bovini.

La stomatite papulosa contagiosa dei bovini è una forma morbosa specifica, acuta, afebbrile.

È caratterizzata dalla comparsa di papule sulla mucosa boccale e sul musello. Ne è agente specifico un *virus* filtrante, invisibile, contenuto nella saliva e nel sangue dei soggetti infetti (Ostertag e Bugge).

L'infezione naturale sembra avvenire attraverso ferite della mucosa boccale prodotte dal foraggio: specialmente si può riprodurre la malattia con iniezioni endovenose e sottocutanee di sangue, proveniente da bovini infetti.

XI. — Mollusco contagioso.

È una malattia contagiosa caratterizzata da neoformazioni cutanee. Juliusberg nel 1905 riconobbe l'agente infettivo in un *virus* filtrabile che passa attraverso la candela Chamberland: con questi filtrati riprodusse la forma contagiosa nell'uomo.

Coll'esame istologico di queste neoformazioni vennero messi in evidenza speciali corpuscoli intracellulari di forma rotonda od ovoide; sono i così detti *corpuscoli del mollusco contagioso.* Neisser li considera come protozoi: secondo le moderne vedute sarebbero da considerarsi come prodotti di reazione cellulare di fronte al *virus* specifico (clamidozoi).

XII. — Epitelioma contagioso degli uccelli.

È una malattia caratterizzata da produzioni nodulari che si formano sulle zone cutanee sprovviste o scarsamente fornite di penne; è frequente nei tacchini, nei polli, nei piccioni.

I nodi epiteliomatosi contengono un *virus* che filtra attraverso le solite candele silicee; risultano formati dell'ipertrofia e iperplasia degli epiteli dell'epidermide: subiscono alterazioni regressive che terminano con l'ulcerazione.

Furono viste inclusioni dentro le cellule epidermiche e considerate da alcuni come clamidozoi, da altri come di origine nucleare.

Secondo Senfelice l'agente morbigeno sarebbe di natura chimica, non un germe vivente.

XIII. — Cimurro dei cani.

Si presenta in forma sporadica, enzootica od epizootica e colpisce specialmente i giovani cani. Si inizia coi sintomi generali di un processo infettivo: nella forma leggera si hanno i fatti di una flogosi della mucosa nasale e congiuntivale con essudato sieroso purulento: se il processo dura più a lungo si possono avere localizzazioni toraciche e addominali, fenomeni epilettiformi o paralitici, eruzioni cutanee. Nelle forme gravi si ha di frequente l'esito letale.

L'infezione, come dimostrò il Carré, è dovuta ad un *virus* filtrabile: lo scolo nasale sieroso si mantiene virulento anche dopo il passaggio attraverso candele porose. Non si hanno nozioni precise intorno alla biologia e alla resistenza del *virus* cimurroso. Sinigaglia, fra gli altri, descrisse speciali corpi intracellulari in rapporto alle diverse forme cliniche della malattia: all'interno di questi si trovano formazioni più piccole, ovulari, come vacuoli. Secondo Sinigaglia tali corpuscoli rappresenterebbero l'agente specifico del cimurro e furono chiamati *negria canis*.

XIV. — Vaiuolo ovino e vaiuolo delle capre.

Il vaiuolo ovino, detto in Italia *schiavina*, è una forma morbosa contagiosa che colpisce esclusivamente i montoni: è caratterizzata da eruzione pustolosa sulla pelle e sulle mucose. Il *virus* è contenuto nella linfa delle pustole: altri prodotti di secrezione ed escrezione degli animali affetti non sono virulenti. A 57°-58° perde dopo pochi minuti la sua virulenza: le sue croste disseccate rimangono virulente per 5-6 mesi.

Il Borrel ottenne attraverso candele Berkefeld un filtrato attivo, e descrisse speciali granulazioni che esistono in abbondanza nei prodotti virulenti: rappresentano, secondo questo autore, indubbiamente l'agente specifico della malattia.

Il *vaiuolo della capra* fu studiato in Italia da Marcone e Bonvicini; è una forma pustolosa, indipendente dal vaiolo ovino.

Sembra che possa trasmettersi all'uomo (Hansen, Marcone).

XV. — Leucemia dei polli.

È una malattia molto rara, che può assumere una forma epidemica o endemica: si ha lo stato leucemico del sangue, tumefazione della milza, del fegato, alterazioni del midollo osseo.

Accanto a questa forma viene pure descritta una forma aleucemica in cui manca solo lo stato leucemico del sangue: esistono però le tipiche alterazioni a carico degli organi emopoietici.

Le ricerche microscopiche e culturali riuscirono infruttuose.

Sembra si tratti di *virus* filtrabile: Ellermann e Bany avrebbero riprodotto la malattia mediante filtrati privi di cellule.

XVI. — Sarcoma dei polli.

Nel 1911, Peyton Rous, in America, affermò che un tumore dei polli, di tipo sarcomatoso, poteva esser trasmesso mediante un estratto del tumore stesso, filtrato attraverso candela Berkefeld N o Y. Il filtro, prima e dopo dell'esperimento, si era dimostrato impermeabile al *bacillus prodigiosus;* per conseguenza, è da ritenersi che il filtrato fosse al tutto privo di cellule del tumore. In seguito si ebbero eguali resultati con un sarcoma dei polli trovato da Fujinami, con un osteocondrosarcoma trovato da Tytler e con un sarcoma trovato da Pentimalli.

Si tratta di un sarcoma a cellule fusiformi, con i caratteri dei veri tumori, e per molte analogie assai simile ai tumori umani, non soltanto dal lato morfologico, ma anche da quello biologico.

Gli animali inoculati non sembrano da principio soffrire molto, ma presto perdono in peso, divengono anemici, dimagrano e muoiono in uno stato di vera cachessia. Circa la metà presentano metastasi, specialmente nei polmoni, nel fegato e in altri organi.

Il tumore è strettamente specifico; si sviluppa solo nei polli e mai in mammiferi o in altri uccelli (colombi, oche).

Questo *virus* filtrabile resiste all'essiccamento e alla glicerinizzazione (50 %), invece è, in breve tempo, distrutto dalla bile e dalla saponina in forti diluizioni (1 : 2000), dall'alcool al 50 % dal fenolo, al 0,50 %, dall'azione del cloroformio-toluolo; è inattivato dal calore a 55° per 15 minuti. Nel tessuto fresco di sarcoma sopravvive al ripetuto congelamento e disgelamento.

I rapporti dell'agente con la malattia da esso causata sono veramente speciali; e non si produce notevole immunità (v. il capitolo sui tumori sperimentali nel 2.° volume).

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

Si consultino i capitoli compilati da FINZI, STAZZI, RAVENNA, GUERRINI ed altri nel LUSTIG, *Malattie infettive dell'uomo e degli animali*, vol. II, Milano 1915.

SEZIONE QUARTA.

Alcune malattie infettive ad eziologia dubbia od ignota.

CAPITOLO I.

Malattie esantematiche.

I. — SCARLATTINA.

La natura del virus scarlattinoso è, a tutt'oggi, sconosciuta quantunque numerosissime forme bacteriche e protozoarie siano state descritte come gli agenti specifici di questa forma morbosa.

La *tilletia scarlattinosa* di Hallier, i bacteri di Coze e Feltz, di Tschamer, la *monas scarlattinosa* di Kles, i *micrococchi* di Riess, di Echuylon, quello di Jamieson e di Eddington non hanno oggi più che un interesse storico.

Con Klein (1887) s'inizia la *teoria streptococcica* della scarlattina. Numerosi furono gli streptococchi descritti; ad essi si diede l'importanza di veri agenti patogeni. Allo stato attuale delle nostre cognizioni trova maggior credito l'ipotesi, che, attraverso le tonsille alterate passino streptococchi, i quali determinino poi *infezioni secondarie*. Anche Jochmann, che ha trovato sopra 161 casi di scarlattina 25 volte lo streptococco, ritiene, che non si possa ammettere, che lo streptococco abbia un valore eziologico sicuro in questa malattia. Alle stesse conclusioni giungono altri.

Infatti i risultati ottenuti coi sieri polivalenti antistreptococcici non dimostrano alcun valore eziologico dello streptococco nella scarlattina, quantunque ne avessero per un momento avvalorato l'ipotesi alcuni dati forniti coi metodi biologici dell'agglutinazione e fissazione del complemento (Veaver, Moser, Pirquet, Salge).

Class e Kerr descrissero un *diplococco*. Casagrandi, filtrando at-

traverso candele Berkefeld emulsioni di organi scarlattinosi, ottenne uno streptococco: filtrati sterili, non contenenti streptococco, uccidevano del pari i conigli.

Mallory trovò forme protozoarie: altri certi elementi simili a clamidozoi.

Doehle riscontrò nell'interno di leucociti in individui scarlattinosi speciali inclusioni: queste ricerche, confermate da altri, non risolvono per nulla il problema eziologico; molti anzi negarono a questi casi di Doehle ogni valore specifico. Recentemente Doehle ha descritto uno *spirochaeta scarlattinae*. Notevoli differenze morfologiche e tintoriali farebbero distinguere nettamente il reperto di Doehle da quello più recente di Amato.

Amato in tutti i casi di scarlattina, da lui esaminati, ha potuto osservare, nell'interno di leucociti polinucleati, speciali corpi di particolare morfologia che considera come protozoi ed emette l'ipotesi che si tratti dell'agente specifico.

Ma qualunque sia la reale funzione eziologica di tutti i germi ora ricordati, essa non può essere che di ordine secondario. Si ritiene oggi stesso che la scarlattina sia una di quelle malattie in cui lo *sconosciuto virus*, abbassando od annullando i poteri di difesa dell'organismo, è causa di attecchimento di germi diversi, i quali poi per loro conto esercitano un'azione patogena.

Gli studi eziologici sulla scarlattina presero, or sono pochi anni una nuova direzione con i tentativi di riproduzione della malattia negli animali.

Grünbaum fu il primo che nel 1904, tentò di riprodurre la malattia nelle scimmie antropoidi, ma non riuscì a provocare che in un solo scimpanzé un'angina febbrile.

Seguono poi i lavori di Cantacuzène, di Bernhardt, di Hecktoen e Weaver, e di Schlussner: ma la possibilità di una soluzione più ragionevole del problema ci venne da Landsteiner, Levaditi e Prasek con le inoculazioni a scimmie antropoidi; essi riuscirono ad ottenere spalmando nella gola di uno scimpanzé materiale prelevato dalle tonsille e dalle faringe di scarlattinosi, elevamento termico, tumefazione ed arrossamento delle tonsille e faringe e poi una vera angina con comparsa di piccoli esantemi senza desquamazione; questa si manifestò in un tentativo di Landsteiner, Levaditi e Danulesco, i quali ammettono trattarsi di un *virus* ultramicroscopico.

Le ricerche istologiche, praticate sulla cute dello scimpanzé, dettero risultati simili a quelli della scarlattina umana.

È da ricordarsi inoltre che furono anche fatti esperimenti sull'uomo

Harwood inoculando sotto la pelle di bambini il liquido contenuto in vescicole della pelle di scarlattinosi, potè riprodurre la malattia: lo Stickler ebbe esito positivo, innestando sotto la cute di sani il mucco nasale e faringeo di malati di scarlattina.

Si vuole che il *virus* penetri nelle persone sane attraverso soluzioni di continuo (Hoffa), e che possa introdursi nell'organismo durante il puerperio (Olshausen).

Si ammette anche, che il *virus* sosti a lungo nell'ambiente, negli oggetti che vennero a contatto col malato e nel pulviscolo atmosferico. Alcuni credono anche, che passi nel latte di donne scarlattinose.

È accertato che i malati possono trasmettere ai sani la loro infezione, in qualsiasi periodo (Trousseau).

Alcuni vogliono, che il feto possa venire infettato dalla madre scarlattinosa (Böhm, Fürbringer), mentre è sicuro che da madri scarlattinose nascono talvolta bambini sani.

La scarlattina è endemica in Europa e nell'America del Nord; negli altri paesi viene di solito importata.

Comparsa in forma epidemica, difficilmente si sradica; spesso si manifesta in forma sporadica nell'inverno o nell'autunno. Nessuna razza ne va esente.

Non tutte le persone sono recettive verso il *virus* scarlattinoso, ma per contro nessuna età ne va immune, salvo l'avanzata vecchiaia.

Dal 1.° al 20.° anno di vità la sensibilità è massima, poi decresce. La mortalità in Europa è salita talvolta al 30 per cento fra i colpiti (Johannessen).

Escherich ha osservato che la mortalità per scarlattina, dopo l'uso del *siero antistreptococcico* è notevolmente diminuita, forse per l'azione del siero sull'infezione secondaria da streptococchi. Il siero di sangue dei convalescenti fu provato anche nella terapia dei casi acuti di scarlattina. Alcuni (v. Leyden, Weinbecker, Koch, ecc.) ottennero risultati soddisfacenti. Il siero Marpmann, ricavato dal sangue di animali, cui furono iniettati estratti di sangue, orine, ecc. di scalattinosi, non avrebbe, secondo alcuni, valore nè profilattico nè curativo.

II. — Morbillo.

L'*agente* che è causa del morbillo, è ancora *sconosciuto*, benchè non difettino ricerche in proposito.

Nè i protozoi trovati nel sangue dei malati (zooparassiti di Doehle e Dehla, Field), nè il bacillo di Canon e Pielicke, ne quello di Czajkowski si possono considerare come specifici per questa infezione.

Ricordiamo pure, che Pinna e Marini ottennero, dalle squamme di morbillosi, uno stafilococco che chiamarono *staphylococcus pyogenes emorrhagicus;* importante è il reperto del bacillo emofilo di Pfeiffer, messo in rilievo da una serie di ricercatori (Paltauf, Giarré e Picchi, Pacchioni, Leiner e molti altri) nelle secrezioni congiuntivali, nasali, bronchiali, nei focolai broncopneumonici, nel sangue. Ricordiamo il bacillo di Arsanakoff e quello di Zlatogoroff. Borini ha isolato dal sangue e dai secreti delle muccose di morbillosi un bacillo molto piccolo, non resistente al Gram, dotato di qualche azione patogena sugli animali; tale reperto sarebbe costante. Questi microrganismi si possono considerare non come specifici di questa infezione, ma quali cause di infezioni secondarie, o quali parassiti innocui.

È molto probabile, che l'ignoto *virus* circoli nel sangue; e ciò dimostrerebbero alcuni esperimenti, intrapresi già in tempi passati, con risultato positivo, da Francis Home (1758), e dallo Speranza, che inocularono il sangue o il contenuto del prodotto morboso cutaneo di morbillosi a bambini sani.

In seguito all'inoculazione del muco nasale, delle lacrime e di altri prodotti dei malati nei sani non si avrebbe, secondo alcuni, lo sviluppo di questa malattia infettiva, mentre altri (Mayer) la ottennero per queste vie sperimentali.

Molto recentemente due americani, Goldberger e Anderson, seguendo il metodo di Levaditi e Landsteiner per la scarlattina, ebbero anche per il morbillo risultati positivi, avendo ottenuto in un macaco, infettato con prodotti umani (sangue, materiale tolto dalle tonsille), una forma febbrile con o senza esantema generalizzato, che ricorda il tipo di morbillo umano. Dai risultati sperimentali di questi autori risulterebbe che l'infettività del sangue si inizia prima della comparsa dell'esantema e dura sino 24 ore dopo. Gli animali infettati e guariti restano immuni: la trasmissione fu dimostrata anche per contatto; essa è possibile con varie secrezioni ed essudati di individui morbillosi.

Le ricerche di Nicolle e Conseil, confermano tutti gli esperimenti precedenti: il quadro clinico dell'affezione sperimentale è in queste ricerche perfetto e completo.

Nel sangue dell'animale infetto Hektom e Eggers trovarono le stesse modificazioni leucocitarie del bambino morbilloso; Lucas e Prizer segnalarono inoltre la presenza delle macchie di Koplick sulla mucosa boccale degli animali infetti da morbillo sperimentale.

Recentemente Anderson e Goldberger affermano la filtrabilità del *virus* morbilloso. Per questo nulla di veramente certo si può concludere.

La mortalità per il morbillo non è piccola fra i bambini, che, come è noto, sono i pricipalmente colpiti.

III. — Varicella.

Su questa forma morbosa regna ancora divergenza di opinioni. Alcuni la giudicano come una *varietà del vaiuolo*, altri credono che sia una *malattia a sè,* ben diversa dal vaiuolo, e questa seconda opinione viene confermata, oltre che da una serie di osservazioni cliniche ed epidemiologiche, da ricerche sperimentali dirette.

La varicella è una malattia della sola infanzia. Coloro che vennero colpiti dalla varicella e guarirono, non hanno acquistato immunità per il vaiuolo o per gli effetti della vaccinazione col pus-vaccino, mentre i bambini vaccinati contro il vaiuolo ammalano di varicella.

Inoltre l'inoculazione del contenuto delle vescicole varicellose non determina mai il vaiuolo nelle persone sane non vaccinate, nè vaiolizzate, ma bensì la varicella (Steiner); nè si conoscono casi attendibili di verificata trasmissione del vaiuolo per contatto con malati di varicella.

La varicella presenta i medesimi caratteri nei vaccinati contro il vaiuolo, che nei non vaccinati.

La varicella assume rare volte il carattere epidemico, e ciò se avviene, non sta in alcun rapporto di tempo col vaiuolo, che come è noto, assume sempre il carattere epidemico.

La varicella lascia in coloro, che ne furono colpiti da bambini, una immunità duratura. Si attribuisce la varicella ad un virus filtrabile.

IV. — Rubeola.

È una malattia infettiva, specifica, che si crede diversa dalla scarlattina e dal morbillo, poichè coloro, che ne ammalano, non vanno immuni da queste altre due forme morbose.

La rubeola appare sotto forma epidemica; ha un periodo d'incubazione più lungo che il morbillo e un quadro clinico poco caratteristico, di nessuna gravità.

L'eziologia della rubeola è oscura; sconosciuto è tuttora l'agente specifico: non hanno valore i reperti di cocchi nel sangue rilevati molti anni or sono dall'Edwards, dal Formad, dal Klamann. Il *virus* è poco resistente. L'aver superato la rubeola conferisce l'immunità nella maggior parte dei casi.

V. — Quarta malattia o malattia di Filatow-Dukes.

La malattia di Filatow-Dukes o quarta malattia come la chiamò il Dukes è malattia infettiva, esantematica, contagiosa: fu confusa per molto tempo colla scarlattina: ne fu distinta dal Filatow nel 1885 e poi da vari altri medici fra i quali il Dukes, che nel 1900 la designò come *quarta malattia* per distinguerla dalla scarlattina, dal morbillo, dalla rubeola.

Colpisce di preferenza i bambini e si trasmette per contagio, specialmente nel periodo di incubazione.

VI. — Quinta malattia o megaloeritema infettivo.

Questa malattia esantematica, contagiosa, detta dall'Escherich anche *erythema contagiosum*, fu descritta in questi ultimi anni in Austria e Germania.

È piuttosto rara: si manifesta in forma epidemica: colpisce di preferenza i bambini fra i 4 ed i 12 anni.

Non furono fatte ricerche di un eventuale agente specifico.

VII. — Tifo esantematico.

Il *tifo esantematico*, detto anche *tifo petecchiale* o *dermotifo* (*typhus* degli inglesi, *Fleckfieber* dei tedeschi), è una malattia febbrile, acuta, accompagnata quasi sempre da uno speciale esantema. Questa malattia si presenta in forma epidemica e in tempi antichi ha prodotto terribili stragi.

Si sviluppa in luoghi ove si affollano grandi quantità di persone, che vivono in condizioni sfavorevoli d'igiene e di pulizia, così nelle prigioni, nelle navi, nelle miniere e sovra tutto negli eserciti in guerra. Si può dire anzi che il tifo esantematico è una vera infezione di guerra e perciò l'interesse per questa malattia si è ridestato grandemente in questi ultimi tempi, in cui si sono avute epidemie gravi fra le truppe delle fronti russe, austriache e tedesche e sovra tutto nei campi di concentramento di prigionieri. Da noi, mercè le cure prese della Sanità militare e dalla Sanità pubblica, si sono avuti solo pochi casi a focolai isolati e non vere epidemie.

Anche per il tifo esantematico furono descritte, come agenti patogeni, numerose forme bacteriche.

Oltre lo streptobacillo di Plawa, il *diplococcus exanthematicus* di Dubieff, e le altre forme bacteriche descritte da Lewaschew, in tempi più recenti Rabinowtsch e poi Predtetschenskij descrissero altre forme bacillari, più o meno affini fra loro, e poco patogene per gli animali da esperimento.

Klodnitzky potè isolare delle cimici, che erano state prese nel reparto degli ammalati di tifo esantematico, un bacillo (*b. violentus parvus*) che venne agglutinato dal siero di sangue tolto a malati di questa forma morbosa; e nel *pediculus vestimentorum* Ricketts riscontrò in grande quantità, sia nel canale intestinale sia in altri organi, un piccolo bacterio, immobile, che potè osservare anche nel sangue dei malati al 7.°-12.° giorno di malattia.

Anche recentemente, non ostante le ricerche più dimostrative a cui or ora accenneremo, si è di nuovo insistito sulla eziologia bacterica del tifo esantematico.

Il Plotz ha isolato un bacillo dal sangue di ammalati di dermotifo, e lo ha chiamato *b. typhi exanthematici*, ritenendolo l'agente specifico della malattia. Olitzki, Denser e Husk confermano questo risultato, affermando che, col sangue di tifosi, si possono infettare le cavie, dalla milza delle quali si riprende poi il bacillo suddetto. Da nuove ricerche fatte di recente nei Balcani, Plotz e Baesar concludono, che il bacillo si trova nel sangue degli ammalati durante tutto il decorso della malattia, ed è tanto più numeroso quanto più questa è grave.

Da altra parte si è pensato anche alla possibilità di una eziologia protozoaria da Thoivet e Calmette, che nel 1903 descrissero forme di parassiti animali e da Gottschlich, che osservò negli ammalati una specie di *pirosoma*.

Le ricerche eziologiche si svilupparono meglio, quando dal Nicolle fu dimostrato potersi trasmettere la malattia agli animali: questo autore si servì dello scimpanzé, in cui provocò una malattia tipica con eruzione esantematica e morte. Col sangue dello scimpanzé si poterono infettare anche altre scimmie e più tardi Nicolle e i suoi collaboratori riuscirono a riprodurre la malattia nelle cavie.

Nicolle, Conseil e Conor vollero anche vedere in quali parti del sangue sia contenuto il *virus*, iniettando nelle scimmie separatamente plasma sanguigno, corpuscoli rossi e leucociti provenienti da infermi. Poterono così constatare che solo con i leucociti si può provocare la malattia, il che ha fatto ritenere, che l'agente specifico sia un microrganismo intracellulare dei leucociti (*leucocitozoo*).

A questi studi si riconnettono quelli di Prowazek e Hegler, i quali nei leucociti neutrofili di uomini o di scimmie, ammalati di tifo esantematico, videro dei corpicciuoli, colorabili in rosso vivo con il liquido di Giemsa. Markel, Gavino e Girard confermarono questi reperti, ma non si potè ancora dire nulla sulla loro specificità e funzione eziologica.

Tali ricerche morfologiche si sono oggi estese, dopochè è stato riaffermato il fatto, che la trasmissione del tifo esantematico ha luogo per mezzo dei pidocchi.

Ricketts, Wilder, Da Rocha-Lima hanno osservato nel contenuto intestinale di pidocchi, che avevano succhiato il sangue di ammalati di dermotifo, certi corpicciuoli, che mancano totalmente nei pidocchi di controllo. Si tratta di elementi rotondi od elittici o di forma a biscotto che ricordano bacilli con colorazione polare. Le loro dimensioni oscillano fra 0,3 e 0,9 μ.

Essi hanno ricevuto il nome di *rickettsia prowazeki,* ma sulla loro classificazione vi sono opinioni differenti. R. Otto crede che non siano nè bacteri, nè protozoi. Prowazek li considera come *strongiloplasmi* nel senso di Lipschütz.

In conclusione, si può dire che l'agente specifico del tifo esantematico è ancora sconosciuto e che le forme vedute potrebbero essere o protozoi o bacteri accompagnanti un *virus* ultravisibile. Non vi sono ancora argomenti sicuri per credere che si tratti di un *virus* filtrabile.

Sulla trasmissione naturale della malattia abbiamo oggi un ricco materiale di osservazioni, fatte durante la guerra europea, negli eserciti e nei campi di concentramento dei prigionieri. Si è confermata così l'asserzione, che i pidocchi siano gli agenti di trasmissione del dermotifo e precisamente che si tratti del *pediculus vestimentorum,* mentre per i pediculi del capo e del pube vi sono ancora molti dubbi.

Il fatto che i pidocchi divengono infettanti solo dopo 5-7 giorni da che hanno succhiato il sangue dagli ammalati, parla per un ciclo di sviluppo del *virus* entro il pidocchio. Perciò, per la profilassi del tifo esantematico, si è rivolta ogni cura allo studio dell'anatomia e della biologia del pidocchio dei vestiti, e su questo argomento si trova una completa monografia di Giuseppe Müller e una pubblicazione dell'Alessandrini.

Trattandosi d'un argomento di interesse attuale, crediamo opportuno soffermarci su questo, più di quanto abbiamo fatto per altre infezioni.

Le uova del pidocchio dei vestiti, deposte in numero di 4-7 al giorno, si sviluppano, alla temperatura del corpo, in 5-6 giorni. I giovani pidocchi passano 4 stadi di sviluppo ed hanno 3 mute, poi sono maturi

per la riproduzione. La vita del pidocchio adulto dura 6-8 giorni. I maschi adulti sono lunghi 3-3,5 mm. e hanno un colorito bianco-grigiastro, vivono solo sull'uomo e precisamente sulle vestimenta, che lasciano al momento di pungere e succhiare per poi ritornarvi. Muoiono di fame in pochi giorni (3-4 secondo alcuni, 6-8 secondo altri) cosicchè i vestiti, messi da parte per questo periodo di tempo, non contengono più pidocchi viventi. Le uova possono restare capaci di sviluppo per 20 giorni. Si possono coltivare i pidocchi, nutrendoli con sangue di porco o di scimmia (Nöller).

Per riguardo ai mezzi di profilassi contro le epidemie di tifo esantematico, si è visto che lo *spidocchiamento* è la difesa più sicura. È noto che negli ospedali mal tenuti la morbidità e la mortalità del personale sanitario (medici e infermieri) sono altissime. Se invece gli ammalati, al momento della loro ammissione, vengono spidocchiati con cura, nessun caso si sviluppa più nel personale d'assistenza. Si è visto anche che si possono mettere insieme uomini sani e malati; e anche nello stesso letto, purchè ci si assicuri della assoluta mancanza di ogni pidocchio.

Si noti che i pidocchi infetti possono essere trasportati sovratutto su vestiti e biancheria, ma anche con oggetti differentissimi e perfino dalle correnti d'aria e dalle mosche (Schilling).

Essenziale adunque, in tempo di epidemia, è la lotta contro i pidocchi Negli eserciti europei questa è stata fatta con grande cura, e se ne sono visti eccellenti effetti profilattici. I soldati da spidocchiare vengono condotti in locali appositi; le loro vesti e gli oggetti d'uso sono sterilizzati nell'autoclave o al calore secco. Bagno con acqua calda e vigorosa insaponatura. Nelle persone più impidocchiate si rasano i capelli e i peli delle ascelle e del pube, che spesso contengono lendini, o si adopera una pasta di solfito di stronzio o la pomata mercuriale. Si sono costruiti anche sezioni mobili di spidocchiamento con cabine ad uso di spogliatoio e di bagno e apparecchi di disinfezione.

È qui utile ricordare che i mezzi di uccisione dei pidocchi più in uso e più efficaci sono:

il vapore a 100°, che uccide insetti e lendini in pochi minuti; il calore secco purchè agisca più a lungo; le sostanze grasse o i solventi dei grassi, purchè avvolgano tutto l'insetto e occludano le sue trachee;

l'anidride solforosa che si produce bruciando lo zolfo o prodotti speciali in cui entra il solfuro di carbonio (*Solfarkose* dei tedeschi);

le soluzioni di creosolo (5 %) o di sapone al creosolo, utili per lavare oggetti, biancheria, pavimenti, ecc.;

miscele di trementina, benzina, creosolo, che possono essere ado-

perate per uso personale e per gli abiti, dai medici e dagli infermieri;

polveri composte con naftalina, canfora e altre sostanze aromatiche, le quali, sparse sulle regioni del corpo coperte di peli e sugli abiti servono, se non ad uccidere, ad allontanare i pidocchi.

Con questi mezzi le epidemie di tifo esantematico, che erano il terrore degli eserciti, sono state interamente dominate nella guerra europea.

La razza umana è molto predisposta al tifo esantematico e si vuole che non vi siano casi di *immunità naturale, congenita* individuale. L'aver subìto la malattia lascia una valida immunità acquisita, che può durare per tutta la vita.

Tentativi di vaccinazioni sono stati fatti:

da His col sangue di infermi sterilizzato e da Neukirk con siero trattato con cloroformio;

da Nicolle e Blaizot con emulsioni di leucociti, con estratti di organi di cavie infette, sterilizzati col calore;

da Da Rocha-Lima con pidocchi pieni di sangue infetto, triturati ed emulsionati in soluzione fisiologica;

da Olitski con i bacilli di Plotz;

da Hilzermann e Arnoldi con il proteo X 19.

Tutti questi tentativi hanno dato risultati assai incerti e su essi non si può fondare alcuna regola di profilassi contro il dermotifo.

Anche i tentativi di sieroterapia, fatti col siero di sangue di uomini convalescenti di dermotifo o col siero di asini trattati con il vaccino di Nicolle, non hanno ancora avuto un'applicazione sufficiente per poter giudicare del loro valore.

Per riguardo alla *diagnosi* del tifo esantematico è necessario ricordare anzitutto, che poco valore hanno le reazioni di precipitazione e di deviazione del complemento, fatte col siero di individui sospetti di dermotifo.

Invece più ampie e più conclusive sono state le prove di agglutinazione. Felix e Weil hanno isolato da individui affetti di tifo esantematico un bacillo del gruppo del proteo, che hanno designato con la sigla X 19. Non è certo da considerare questo bacterio come l'agente specifico della malattia, ma ha importanza come mezzo diagnostico, poichè si è visto che esso è sempre agglutinato dal sangue degli ammalati di dermotifo. Questa reazione va oggi col nome di *reazione di Felix-Weil*.

L'agglutinazione ha luogo a tasso assai alto, fino a 1 su 10.000; si osserva fino dal 4.° giorno di malattia nel 95 % dei casi, e perdura anche dopo vari mesi dalla guarigione. È positiva anche la deviazione del complemento. Non si può dunque negare, che, nel sangue degli

ammalati si formino anticorpi specifici per questo proteo, che presumibilmente non è che uno dei soliti microrganismi di associazione costante, così frequenti e talvolta caratteristici nelle infezioni da *virus* sconosciuti.

Però anche con altri germi sono state riscontrate reazioni agglutinanti caratteristiche, così con un altro bacillo, appartenente al gruppo del piocianeo (Kreuscher) e pure isolato dalle feci e con il b. *typhi-exanthematici* di Plotz (Baehr e Plotz).

Appunti bibliografici.

La bibliografia sulle malattie esantematiche è ricchissima. I dati più importanti sono raccolti negli articoli di Comba nel *Trattato delle Malattie infettive*, Milano 1915, vol. II, pag. 1077 e segg.

Sul tifo esantematico si veda pure lo stesso trattato, vol. II, pag. 1139 e di più ricorderemo le seguenti pubblicazioni.

Lustig, Müller, Pepeu, Pulgher, *Il dermotifo*, ecc., Società Editrice Libr., Milano 1919 (è una monografia completa sul dermotifo).

Ferrari, *Lo sperimentale*, 1920 (contiene tutta la bibliografia tedesca ed austriaca).

CAPITOLO II.

L'influenza, il reumatismo articolare acuto, la febbre di trincea

I. — L'influenza.

L'*influenza* o *grippe* o, come è stata di recente ribattezzata dal popolo, *febbre spagnuola*, è una malattia conosciuta fino dal 1400, che si manifesta in forme epidemiche, caratterizzate da ampia e rapida diffusione, in modo da produrre vere *pandemie mondiali*. Una delle più antiche epidemie fu descritta dal Delaito in modo tale da coincidere quasi con le osservazioni moderne. Altre descrizioni si trovano nelle cronache fiorentine, nelle quali si parla di *influenza* nel senso generico di epidemia, e fu soltanto nella metà del secolo scorso, che, con questo parola, si incominciò ad indicare la malattia, di cui ci occupiamo, mentre in Francia si usò l'altra espressione di *grippe*.

La storia dell'influenza fa vedere che questa malattia epidemica si è ripetuta in Europa ad intervalli di tempo differenti. Le più celebri epidemie influenzali sono:

nel 1800 in Russia e nell'Europa del Nord, da dove la malattia si diffuse in Italia;

nel 1803 grande epidemia in Germania, Inghilterra, Francia, Italia;

nel 1806 grande epidemia pure proveniente dal Nord dell'Europa;

nel 1831, nel 1833, nel 1837 epidemie originatesi in Russia e rapidamente diffuse fino ai paesi mediterranei;

nel 1843 grande epidemia in Germania con saltuarie diffusioni;

nel 1847 epidemia in Inghilterra con diffusioni in Germania, Francia e Italia;

nel 1889 grande pandemia, che anche in Italia assunse una straordinaria diffusione e proseguì fino al 1894 con ripetizioni di ristrette epidemie invernali.

Finalmente la recente epidemia si riferisce, secondo alcuni, alle truppe americane trasportate in Francia, poichè in America fino dal 1915 si erano sviluppati focolai influenzali. In Europa la malattia cominciò ad essere grave in Germania, in Svizzera e in Spagna e da noi, nel maggio 1918, comparve in forma mite a Terni, ad Assisi, a Spezia e fra le truppe della fronte. Nell'estate poi la malattia acquistò caratteri di malignità e nell'autunno si diffuse in tutto il Regno.

La contagiosità dell'influenza fu accertata dai medici italiani fino dal 1500 e si attribuì all'*alito* degli ammalati il potere di trasmettere il morbo. Fu registrata anche la grande e rapida diffusione di questa malattia e si affermò che nelle città ammalavano circa il 40 % degli abitanti e che, nel maggior numero di casi, una famiglia era intieramente colpita, dopochè un solo individuo si era in essa ammalato. Furono anche descritti i sintomi clinici della malattia, nelle sue forme svariate, le complicanze, talvolta molto frequenti, gravi e mortali. Insomma, scorrendo la storia medica dell'influenza si ha questa strana impressione, che oggi, all'epoca delle grandi scoperte nella scienza delle malattie infettive, tutto ciò che sappiamo su questo morbo epidemico, non è più di quello che i nostri medici italiani sapevano nel secolo XVI.

1. *Caratteri clinici nell'influenza.* — Il tipo clinico di questa malattia può essere diviso a seconda della virulenza dell'agente infettante, degli organi ove esso si localizza e sovratutto delle complicazioni secondarie. Nell'insieme l'influenza è una malattia quanto mai multiforme e, secondo l'espressione degli antichi medici, cambia con grande facilità il *genio epidemico* di luogo in luogo e di tempo in tempo.

Il tipo clinico più caratteristico dell'*influenza pura* è quello di un catarro acutissimo delle prime vie respiratorie, accompagnato da altri fenomeni reumatoidi e da febbre assai alta, che è in genere preceduta da brividi e che raggiunge l'acme nelle prime 24 ore o entro il 3° giorno. Vi sono remissioni e sudori e la malattia termina o per crisi o per lisi in 5 o 6 giorni.

In certi periodi epidemici predominano le forme brevi e leggere, in altri la malattia dura circa una settimana, naturalmente quando non sorgono complicanze. In tutte le gravi epidemie sono segnalate forme maligne, le quali, anche senza localizzazioni secondarie, possono condurre a morte in due o tre giorni.

Da questo tipo più semplice si distinguono poi altre forme variamente denominate e descritte, predominanti in certi periodi epidemici: forme gastroenteriche, forme nervose, forme meningee, forme renali, forme emorragiche.

Le complicanze dell'influenza compaiono in qualsiasi periodo della malattia. Talvolta si manifestano fino dai primissimi giorni, talvolta dopo la crisi o la lisi dell'infezione primitiva o anche durante la convalescenza. Le complicanze più comuni sono localizzazioni bronchiali o polmonari o setticemie.

Non è possibile determinare anche approssimativamente la mortalità dell'influenza, perchè essa varia moltissimo a seconda della malignità del *virus* e della frequenza e gravità delle complicanze. Nella recente pandemia la mortalità, considerata globalmente è stata dal 2 al 10 % di tutti gli ammalati, e, poichè la morbilità è stata grandissima, non è da meravigliare se il numero delle vittime, fatte dall'influenza in questi due ultimi anni, in tutto il mondo, debba contarsi a varii milioni.

Si è visto anche, ciò che facilmente potevamo attenderci, che le cattive condizioni generali delle popolazioni hanno una grande importanza predisponente per la diffusione e malignità dell'epidemia. Così questa ha fatto maggiori stragi nelle nazioni impoverite dalla guerra e ridotte in gravi ristrettezze alimentari. Anche la malaria e la tubercolosi predispongono all'influenza e ne rendono più grave il decorso.

2. *Eziologia.* — Il problema eziologico dell'influenza sembrava definitivamente risolto con la scoperta del bacillo di Pfeiffer (v. pag. 451), quando i dubbi, già varie volte sollevati per riguardo alla vera natura dell'agente specifico di questa malattia, si andarono sempre più rafforzando durante le ricerche fatte nella recente epidemia.

Queste ricerche sono state numerosissime in tutte le nazioni colpite dell'influenza e i risultati e le conclusioni sono ancora discordi. Sulla frequenza del bacillo di Pfeiffer negli ammalati si hanno differenti statistiche. Alcuni lo hanno trovato con buona percentuale (da 50 a 70 %) nei prodotti catarrali delle vie respiratorie, altri hanno ottenuto colture in scarsissimi casi (2-5 %) o anche mai.

Ma, anche ammessa la frequenza di questo microrganismo negli influenzati, non perciò è dimostrato che esso sia l'agente specifico

della malattia, perchè il medesimo germe si trova, in periodi non epidemici, nella mucosa nasofaringea di persone perfettamente sane e ancor più frequentemente nelle affezioni delle prime vie respiratorie, non influenzali, associato ad altri germi saprofiti o patogeni. Di più l'inoculazione di colture pure di bacillo di Pfeiffer non è causa di una malattia sperimentale nè nell'uomo, nè negli animali.

Un altro argomento è quello della mancanza di reazioni immunitarie per il bacillo di Pfeiffer nel sangue degli ammalati; è vero che Cruickshank ed altri hanno osservato reazioni di agglutinazione positiva, ma in genere tali osservazioni non sono state confermate, nè la sola agglutinazione avrebbe un significato eziologico conclusivo (Jeanneret, Minkine), come non lo ha la reazione di Felix-Weil per il tifo esantematico.

Altri poi ammettono ancora una specie di simbiosi fra il bacillo di Pfeiffer e gli streptococchi (streptococco di Segale), simbiosi che dovrebbe esistere già fuori dell'organismo (Pacchioni), e che sarebbe necessaria per lo sviluppo della malattia. Ma in conclusione si può dire che oggi al bacillo di Pfeiffer non spetta, nel quadro eziologico dell'influenza, una situazione diversa da quella di altri microrganismi pure ricavati dagli essudati o dal sangue degli infermi.

Di molte specie sono questi germi, per i quali si è ripetuto quanto ora abbiamo detto in riguardo al bacillo di Pfeiffer: cioè sono stati considerati dapprima come gli agenti specifici della malattia, perchè riscontrati in un buon numero di casi, poi si è detto che erano germi necessariamente associati al *virus* influenzale, e in fine si è concluso che si tratta di semplici infezioni secondarie. È da ripetere esplicitamente che tutti questi microrganismi sono ospiti abituali o frequenti della bocca, delle tonsille, delle cavità nasofaringee. Si consideri anche che questi reperti variano da regione a regione, che in alcuni luoghi e in alcuni tempi è stata trovata quasi costantemente negli influenzati una specie bacterica, in altri luoghi e tempi un'altra, il che è sicuramente in rapporto con lo stato della flora bacterica nasoboccale, che può variare in diverse condizioni.

I principali microrganismi, che rientrano nel quadro dell'influenza, sono:

gli *streptococchi*, in ispecie di tipo emolitico e questi furono trovati con la maggiore frequenza e descritti con diversi nomi, come *s. epidemicus* (Bernhardt e Meyer) *s. pandemicus* (Segàle), *s. viridans* (Strouse e Block);

alcuni diplostreptococchi, microrganismi morfologicamente intermedi tra gli streptococchi e i pneumococchi, disposti a coppia o a brevi catene (Kolle, Gruber e Schardel);

pneumococchi del tipo serologico I, II e anche IV, trovati sovratutto in Francia (Florand, Rénon e Mignot, Richet e Barbier) e in Spagna (Maranon, Pittaluga e Ruiz);

meningococchi (Fletcher);

il *micrococco metatetrageno,* descrittto da Saccone e isolato dal sangue degli influenzati nell'Italia meridionale;

lo *stafilococco aureo* (Patrick);

altri microrganismi infine di assai dubbio potere patogeno, come il bacillo bipolare emosettico di Ciauri, le spirochete osservate da Verzibier, da Ori e Caccia, da Ermes, ecc.

A tutti questi microrganismi il *virus* influenzale prepara la via o, come fra poco diremo, cagionando l'indebolimento o la scomparsa dei mezzi di difesa dell'organismo, ovvero esaltando la loro virulenza o il loro potere riproduttivo.

In tal modo rinforzati, questi germi passano da un individuo all'altro, acquistando una potenza d'invasione e di diffusione sempre maggiore, e così è possibile che si stabiliscano, nell'epidemia influenzale, piccole epidemie circoscritte, dovute essenzialmente a streptococchi o pneumococchi, nelle quali il *virus* dell'influenza non ha più che poco o nulla da fare. Così infatti si sono viste, nell'ultima grave recrudescenza autunnale, epidemie familiari o ospitaliere, di broncopolmoniti o polmoniti catarrati o crupali a tipo gravissimo ed estremamente contagioso.

Dopociò resta la questione principale sulla natura del vero *virus* dell'influenza, questione che ancora è ben lontana dall'essere risolta.

Tuttavia alcuni autori affermano, che si tratta di un *virus* ultramicroscopico e filtrabile, eguale a quelli descritti nel precedente capitolo.

Nicolle e Lebailly hanno sperimentato con estratti degli escreati nasofaringei di ammalati di influenza dopo filtrazione per candele di Chamberland. Con questo filtrato sono riusciti ad infettare uomini e scimmie. Eguali risultati hanno ottenuto vari autori inglesi e Dujanic de la Rivière, che usò per la filtrazione il sangue di un ammalato ed esperimentò su se stesso.

Di fronte a questi vi sono molti altri risultati negativi di Micheli e Satta, di Moreschi, di Keegan, ecc.

Perciò neppure sulla natura filtrabile del *virus* influenzale si può per ora concludere, senza che tuttavia si debba scartar questa ipotesi, resa assai plausibile per la somiglianza, che ha l'influenza, con altre malattie prodotte da agenti specifici ultramicroscopici.

In ogni modo, qualunque sia la natura del *virus* influenzale, si deve ammettere che esso *da solo* è l'agente delle forme miti, monosindro-

matiche, che ricordano la febbre dei tre giorni. Solo eccezionalment si hanno localizzazioni nel sistema nervoso centrale e allora compar una grave sintomatologia di tipo nettamente tossico, che può in brev produrre la morte.

Ma la proprietà patogenetica più importante di questo *virus* è quell di preparare il terreno alle infezioni secondarie, le quali in genere son più gravi, e rendono così svariato e complesso il quadro dell'epidemia Il *virus* influenzale, con tutta probabilità indebolisce od annulla poteri immunitari dell'organismo, vi induce cioè una stato di *anergi* (v. pag. 243). Le attitudini fagocitarie si abbassano, e diminuiscono g anticorpi protettivi, opsonici, bacteriotropici, bacteriolitici. Cosicchè s microrganismi, ospiti comuni delle vie respiratorie, entrano nel sangu o nei tessuti non trovano più quei mezzi di difesa, che in condizion normali ne impedirebbero lo sviluppo, e si moltiplicano rapidament e producono i loro effetti morbosi. Nè si può escludere l'ipotesi, ch il *virus* influenzale serva anche ad intensificare la virulenza dei bacter con cui venga in contatto, o, come vogliono alcuni, viva con essi i una simbiosi più o meno stretta o necessaria.

3. — *Epidemiologia.* — Le nozioni epidemiologiche che possediam sull'influenza sono assai scarse ed intieramente empiriche. Sappiam che essa è una malattia, che ha una estrema diffusibilità, che la mo bilità è altissima in tutti i paesi, in cui l'infezione sia cominciat che i periodi epidemici sono intensissimi e brevi (di 4-8 settimane che spesso si ripetono a distanza di qualche mese e che non sembran avere rapporto con le condizioni meteorologiche, giacchè in ogni sta gione sono state constatate gravi epidemie.

La diffusione avviene da uomo a uomo o per contagio diretto o pe mezzo dell'aria, che può essere carica di goccioline di escreati emes con la tosse e con gli starnuti e cariche del *virus*. Sono infettanti no solo gli ammalati, ma anche gli individui che, al primo inizio dell malattia, proseguono ancora la vita abituale, e forse anche i conva lescenti.

La profilassi si basa su queste cognizioni generali e perciò non pu essere anche essa che generale e ridursi agli isolamenti e alle disi fezioni. Data l'enorme morbilità, la profilassi è di difficile o impossibil esecuzione e perciò i risultati delle disposizioni sanitarie, nella r cente epidemia, sono stati pressochè nulli. Secondo alcuni la profi lassi, nelle epidemie miti è irrazionale, perchè può prolungare periodo epidemico, mentre, lasciando che tutti gli individui predispost contraggano la malattia in un breve tempo, e così si immunizzin l'epidemia rapidamente si spenge.

Più imperiose sono le misure profilattiche da prendersi contro le infezioni secondarie, che, come si è detto, possono acquistare un andamento epidemiologico proprio. Grave errore è il mescolare negli ospedali gli influenzati semplici, con i polmonitici: i primi corrono il rischio di acquistare una infezione, dalla quale, lasciati soli, sarebbero probabilmente scampati. Molti autori adunque (Violle, Sereboullet) insistono sull'*isolamento individuale*, cosa che però non è facile fare.

Data la natura eminentemente contagiosa della malattia, si comprende l'utilità, anzi la necessità dei mezzi di protezione meccanica in ispecie per il personale sanitario: medici ed infermieri. Questi mezzi di protezione consistono in vesti, guanti, maschere faciali, occhiali.

L'uso delle maschere, che tanto si dimostrarono utili nelle ultime epidemie di peste polmonare della Manciuria, ha dato anche adesso buonissimi frutti.

Jeanneret-Minikin, Rénon e Mignot hanno riconosciuto che la difesa del personale ospitaliero con maschere di ovatta o di garza è perfetta. In alcune città americane fu prescritta la maschera obbligatoria per tutti nei luoghi di ritrovo e nelle vie e questa misura igienica produsse vantaggi grandissimi.

4. *Immunità, vaccinazioni, tentativi di sieroterapia.* — Sull'immunità sperimentale non si trovano nella bibliografia notizie di qualche importanza. L'immunità naturale dell'uomo è rara e forse non esiste. L'esistenza dell'immunità acquisita sembra dimostrata da molte osservazioni epidemiologiche fatte di recente sovratutto in Ispagna e in Portogallo. Da noi, in Italia, è stato osservato che le persone colpite nell'epidemia primaverile, sono state poi risparmiate nella ripresa estivo-autunnale (M. Ascoli). Anche la relativamente scarsa diffusione dell'influenza fra le truppe alla fronte, nell'autunno scorso, si deve forse riferire alla morbilità quasi generale che i soldati subirono nelle epidemie di forme miti della primavera.

A ciò non si deve però dare un significato assoluto e credere che le reinfezioni siano impossibili e rare, mentre è certo che vi sono persone che hanno avuto l'influenza varie volte a brevi intervalli.

Per le *vaccinazioni preventive* è stato usato il siero di influenzati, prelevato all'inizio della malattia (Defrenim e Violle), ma è difficile verificare poi se in realtà sia avvenuta l'immunizzazione, nè, del resto, questo mezzo potrebbe avere pratica applicazione.

Vaccinazioni in gran numero sono state fatte contro le infezioni secondarie, usando vaccini bacterici contenenti le specie che principalmente si trovano nelle complicanze influenzali: in genere si tratta di vaccini polivalenti, contenenti o no il b. di Pfeiffer. Sugli effetti pratici di queste vaccinazioni non esiste alcuna statistica decisiva.

A scopo curativo è stato usato, da un grande numero d'autori, il siero di sangue di convalescenti o anche di ammalati, con risultati secondo alcuni eccellenti, secondo altri mediocri o negativi. È stata tentata anche l'autosieroterapia. Di più sono stati usati frequentemente i sieri antipneumococcici ed antistreptococcici contro le infezioni secondarie polmonari e setticoemiche, e anche i vari metodi di vaccinoterapia. I risultati, variabili, non sono diversi da quelli che generalmente si ottengono in queste infezioni, quando non sono di origine influenzale.

II. — Il reumatismo articolare acuto.

Il *reumatismo articolare acuto* viene considerato da alcuni come un processo morboso infettivo *sui generis,* provocato da un *ignoto parassita.* Altri invece ritengono, che questa malattia sia infettiva, ma *non abbia* una *unità eziologica* e possa venir provocata da differenti bacteri, che, per diverse vie, penetrino nell'organismo, arrivino al sangue circolante e, trasportati nelle articolazioni, vi si localizzino.

Coloro che ammettono che il reumatismo articolare acuto (poliartrite e monoartrite) rappresenti una forma morbosa a sè, distinguono da questa le forme morbose articolari, in cui si trovano *localizzazioni atipiche* di noti microbi, cioè del gonococco (*artrite gonorroica*), del bacillo tifogeno, del pneumococco e di altri ancora.

L'esperienza clinica ci ammaestra, che il reumatismo articolare acuto talvolta si presenta contemporaneamente o successivamente, a breve intervallo di tempo, fra coloro che coabitano sotto il medesimo tetto, e ciò fa pensare alla natura infettiva di questa malattia, ma nessun fatto dimostra, che essa si possa trasmettere con contatto diretto o indiretto dai malati ai sani. Quest'ultimo argomento avrebbe ben scarso valore, se nel sangue o nelle articolazioni o in altri organi dei malati fossero state scoperte forme microbiche con caratteri patogenetici costanti. Così però non è. I casi isolati, in cui si trovarono talora cocchi piogeni o altri cocchi (diplo-streptococchi) nel sangue o negli organi dei malati (Sahli, Borday, Sacaze, Maragliano, v. Leyden e Wassermann, Meyer ed altri), hanno, per l'eziologia del reumatismo articolare acuto, poco valore, e meno ancora ne ha l'ipotesi (Singer, Bloch), che considera questa malattia come una *piemia,* che prenderebbe il punto di partenza da *angine*, provocate da cocchi piogeni, poichè le angine accompagnano talvolta la poliartrite.

Schottmüller e Cole nelle loro ricerche mai rinvennero streptococchi:

anche Volpe ottenne risultati negativi dalle sue ricerche bacteriologiche: egli vuole che l'agente del reumatismo articolare acuto appartenga alla classe dei germi ultramicroscopici.

Schüller descrive un bacillo Gram-positivo come agente specifico di questa forma morbosa.

Adunque sull'eziologia del reumatismo articolare acuto, quantunque questa malattia abbia tutte le apparenze di una infezione, nulla di certo e di positivo può stabilirsi.

III. — La febbre di trincea (Febris wolhynica,). Febris quintana.

Questa malattia è così denominata perchè fu osservata nei soldati, provenienti dalle trincee. Gli autori, che per i primi se ne occuparono, furono due medici dell'esercito inglese nelle Fiandre, Hunt e Raukin. Altre ricerche furono poi fatte da Mc Nee, Resishaw e Brant.

La febbre di trincea ha un periodo prodromico, in cui si manifestano i soliti sintomi delle infezioni incipienti: malessere, irrequietezza, cefalea, dolori articolari e muscolari. Poi d'improvviso compare la febbre, che talvolta sale subito a 39°-40°, rimane a questa altezza per 5 o 6 giorni e si ha poi una rapida defervescenza e la guarigione. In altri casi invece l'accesso febbrile iniziale è di soli tre giorni, segue poi un periodo di apiressia di tre o quattro giorni e quindi un nuovo accesso: si alternano così accessi e periodi di apiressia per un tempo indeterminato. Durante l'apiressia l'infermo si sente bene. La diagnosi si fa piuttosto per esclusione, dopochè si sono eliminate le probabilità del paratifo, della febbre maltese, della malaria, della febbre da pappataci.

Le ricerche eziologiche sono rimaste per molto tempo al tutto negative, solo si è riusciti a riprodurre la malattia col sangue degli ammalati. Alcuni autori credono che si tratti di un *virus non filtrabile* (una Rickettsia come nel tifo esantematico?) localizzato nei corpuscoli sanguigni. Naukivell e Sundell, esaminando il centrifugato delle orine di vari ammalati hanno trovato una spirocheta simile alla spirocheta pallida, dalla quale però differisce perchè più corta e perchè ha minor numero di spire. Ma da questo reperto ad affermare che la febbre di trincea sia una spirochetosi, corre un buon tratto, cosicchè per ora non si può mettere la febbre di trincea che tra le malattie infettive di eziologia sconosciuta.

Sembra che i pidocchi siano gli agenti trasmettitori della malattia.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI

Sull'*influenza* la bibliografia recente è estesissima. Ricorderemo solo qualche pubblicazione riassuntiva e di particolare importanza.

SAMPIETRO, *Annali d'Igiene* 1919, XXIX, n. 1 e 3 (Rivista sintetica importante e ricca di bibliografia).

VERNEY, *Policlinico*, Sez. prat., 1919, p. 2.

JEANNERET e MINIKIN, *Revue méd. de la Suisse Romande*, 1918, p. 634.

PACCHIONI, *Phatologica*, 1919, 1° febbraio.

SEGÀLE, *Riforma Medica*, 1919, p. 211.

BERNHARDT e MEYER, *Med. Klinik*, 1918, p. 683.

STROUSE e BLOCK, *Journ. Am. Med. Ass.*, 1918, p. 1568.

PANE, *Riforma Medica*, 1918, n. 43.

GRUBER e SCHOEDEL, *Münch. Med. Woch.*, 1918, p. 905.

FLORAND, *Soc. de méd. des Hop de Paris*, 1918, p. 753.

RÉNON e MIGNOT, *Paris méd.*, 1918, p. 387.

CANALIS, *Clinica medic. di Genova*, 1918, 10 dicembre.

RIBAS e PERDIGO, *Riv. esp. de Med. y Cir.*, 1918, n. 45.

FLÈTCHER, *Lancet*, 1019, 18 genn.

PATRICK, *Lancet* 1919, vol. I, p. 137.

CIAURI, *Policlinico*, Sez. prat., 1918. p. 924.

SACCONE, *Riforma Medica*, 1918, p. 950.

VERZIBIER, *Bull. Accad. de méd. de Paris*, 1918, 8 ottobre.

ORI e CACCIA. *L'igiene moderna*, 1918, p. 241.

NICOLLE e LEBOILLY, *Presse méd.*, 1918, p. 537.

DUJANIC DE LA RIVIÈRE, *C. R. Acad. des Sc.*, CLXVII, n. 17.

MICHELI e SATTA, *Arch., per le Sc. Med.*, vol. XLII.

MORESCHI, *Policlinico*, Sez. Med., 1919.

KELZAN, *Journ. Am. Med. Ass.*, 1918, LXXI, p. 1051.

VIOLLE, *Presse méd.*, 1918, p. 525.

LÈREBOULLET, *Paris méd.*, 1918.

M. ASCOLI, *Riforma medica*, 1918, n. 43.

DUFRESSINE e VIOLLE, *Progrès méd.*, 1918, 11 ottobre.

Sulla *febbre delle trincee* vedi :

ARKWRIGHT, I. A., BACOT, A. and. DÙNCAN, F. MARTIN, *Journ. of. Hyg.*, Vol 18, 1919.

IUNGMANN, PAUL, *Das wolhgnisches Fieber*, Berlin, 1919.

HUNT e RAUKIN, *The Lancet*, 1915, 20 novembre.

HUNT e MC. NEE, *Quarterly Journ. of Med.*, 1916 nov. n. 36.

MC NEE RESISHAW e BRANT, *Brit. med. Journ.*, 1916, 12 febbraio.

NANKIVELL e SUNDELL, *The Lancet*, 1917, n. 193, pag. 672.

SEZIONE QUINTA.

Metazoi parassiti.

CAPITOLO I.

Nozioni generali.

Fra gli organismi animali (*zooparassiti*), che vivono temporaneamente o stabilmente su altri organismi, e si nutriscono a spese di questi si trovano varie specie di *metazoi,* cioè di esseri di complessa costituzione e talvolta di dimensioni relativamente grandi.

Questi parassiti, detti anche *macroparassiti*, sono talvolta ospiti innocui, talvolta determinano alterazioni solo per il loro accumularsi che produce disturbi meccanici, o per la concorrenza nutritizia con l'ospite, talvolta infine producono vere malattie specifiche, che, se non hanno i caratteri delle *infezioni*, si avvicinano grandemente ad esse, perchè entrano in giuoco veleni, prodotti dai parassiti.

I metazoi parassiti si possono distinguere in *ectoparassiti* od *ectozo*, che vivono alla superficie del corpo ed *endoparassiti* o *entozoi*, i qual vivono nell'interno del corpo.

Dei primi, alcuni si nutrono semplicemente dei detriti di sostanza organica, esistenti alla superficie del corpo dell'ospite (*saprozoi*); altri succhiano il sangue, pungendo lapelle.

Gli entozoi possono vivere nell'apparato digerente dell'ospite senza contrarre rapporti colla mucosa (*entosaprozoi*), oppure vi aderiscono tenacemente.

Altri endoparassiti vivono nel cervello, nel cuore, nel polmone, nel rene, nel sangue. Questi ultimi si distinguono col nome di *ematozoi* od *emoparassiti*.

Gli entozoi, che non possono vivere se non su di un determinato ospite, diconsi *permanenti* od *obbligati*; se solo occasionalmente e transitoriamente si trovano su di un animale o sull'uomo, vengono designati come *facoltativi*.

Le vie per cui avviene l'infezione per opera degli endoparassiti non sono sempre conosciute. L'uomo viene infettato dal contatto cogli animali domestici o mediante gli alimenti inquinati (carne, verdure crude) o mediante l'acqua. L'uomo poi, a sua volta, infetta altri soggetti sani o altri animali.

Bisogna notare che, per molte specie parassite, il ciclo biologico non è completato, se una parte di esso non si svolge in un ospite intermedio; altre volte l'animale trasmettitore non prende alcuna parte alla vita dei parassiti.

Così le mosche colle loro materie fecali, diffondono le uova di molti endoparassiti (*taenia solium*, *oxyuris*, *ecc.*), poichè queste uova passano inalterate attraverso l'intestino delle mosche.

L'uomo va soggetto a molte specie di parassiti metazoi, di cui alcuni passano su di lui, *necessariamente*, almeno un ciclo di vita.

L'endoparassitismo è più frequente nei bambini che negli adulti: ciò dipende da ragioni igieniche e da speciali abitudini che hanno i primi, quale quella di portare spesso le dita nella bocca, e non da una speciale recettività.

I parassiti animali di tipi elevati, di cui lo studio maggiormente ci interessa, sono:

- Vermi . .
  - Platelminti .
    - Turbellarii
    - Trematodi
    - Cestodi
  - Acantocefali .
  - Nematodi . .
    - Filariidae
    - Anguillulidae
    - Angiostomidae
    - Gnathostomidae
    - Trichotrachelidae
    - Strongylidae
    - Ascaridae
  - Gordiacei
  - Anellidi
- Artropodi
  - Crostacei
  - Protacheati
  - Aracnidi
  - Miriapodi
  - Insetti

Il tipo vermi comprende un numero molto grande e molto eterogeneo di forme. I più di essi sono endoparassiti; le malattie dovute a parassitismo per parte di vermi diconsi *elmintiasi:* esse sono caratterizzate in genere da una più o meno spiccata *eosinofilia* (aumento dei leucociti eosinofili) nel sangue.

Degli artropodi poche specie producono malattie di tipo ben definito e queste son tutte specie ectoparassite. La maggior parte hanno importanza come agenti trasmettitori di varie infezioni.

CAPITOLO II.

Vermi platelminti.

I *platelminti* sono vermi, che non hanno celoma, nè apertura anale. Sono di organizzazione assai semplice, a corpo piatto, non diviso in metameri, hanno un ganglio cerebrale, e sono armati spesso di ventose e di uncini: sono generalmente ermafroditi. Fra essi sono frequenti *entozoi* dei vertebrati e dell'uomo i *trematodi* e i *cestodi*.

I. — I TREMATODI.

Sono vermi lunghi da 20 a 30 mm., non anellati, quasi sempre foliacei, senza rivestimento ciliato allo stato adulto; hanno bocca e un tubo digerente biforcato, non hanno ano. Posseggono una o più ventose che servono da organi di adesione ed uncini; per lo più sono ermafroditi. I trematodi, che si osservano nell'uomo, entrano nell'intestino assieme agli alimenti, quali forme giovani, quivi poi si maturano.

Tra i trematodi sono parassiti:

1.° L'*amphistomum hominis*, che si trovò qualche volta negli indigeni dell'India inglese, nell'intestino umano, aderente alla mucosa e pare non sia patogeno. Esso è lungo da 5 a 8 mm. e largo 3 a 4 mm.; è di colore rosso chiaro. La parte anteriore è sottile, cilindrica, all'estremo posteriore porta una piccola ventosa ventrale. Pare che l'ospite abituale sia il cavallo.

2.° Il *distomum hepaticum o fasciola hepatica* (fig. 156), è di diffusione mondiale. Ha un corpo piatto fogliaceo: vive nei dotti biliari di molti erbivori; gli ospiti preferiti sono le pecore fra le quali provoca enormi epidemie, ma non è raro nel bue, nella capra, nel cavallo, nel coniglio, nella cavia; nell'uomo si osserva anch'esso, rare volte, nei dotti biliari e nel fegato o nei vasi sanguigni, e dal fegato passa nell'intestino. Il parassita, invadendo il parenchima produce in esso gravi alterazioni. Si nutre di bile, di sangue, di detriti cellulari. L'*embrione* o *miracidio* del *distomum hepaticum* si sviluppa nell'acqua e penetra in una lumaca d'acqua dolce (*limnaeus truncatulus*) e quivi si trasforma in sporocisti che, per successive trasformazioni dànno luogo a quella forma larvale conosciuta col nome di *cercaria caudata;* esce dall'ospite intermediario; va sulle piante acquatiche, da dove può

arrivare all'ospite definitivo, dall'intestino del quale passa nel fegato, nei dotti biliari, dove si compie il ciclo della sua vita sessuale. Nell'acqua si trovano le *cercarie;* quindi per l'acqua inquinata avvengono le infezioni. Nell'uomo affetto da questo parassita il fegato e la milza si presentano ingrossati. I malati soffrono di ittero, di diarrea, di emoragie e muoiono in preda a cachessia.

Recentemente è stata descritta fra gli abitanti del Libano una



Fig. 156. — *Distomum hepaticum* o *fasciola hepatica*: tutto l'animale è un po' più grande del naturale. L'intestino è iniettato con una massa nera; *o*, bocca; *c*, cervello (secondo Sommer e Leuckart).



Fig. 157. — *Distomum haematobium*; *f.* femmina; *m*, maschio; *s*, ventose.

distomiasi boccale e faringea dovuta ad ingestione di fegato di capretto mangiato crudo e contenente individui di *fasciola* epatica che, sfuggiti alla masticazione, avevano aderito alle pareti boccale e faringea.

3.° Il *distomum crassum,* trovato pochissime volte in Cina nelle feci dell'uomo.

4.° Il *distomum pulmonale*, riscontrato qualche rara volta nei polmoni degli animali e dell'uomo in Cina e nel Giappone. È causa della emottisi endemica.

5. ° Il *distomum heterophyes.* Trovato pure nel Giappone, ospite, dell'intestino.

6.° Il *distomum oculi hominis.*

7.° Il *distomum sinense.*

8.° Il *distomum felineum* (Rivolta), scoperto nel fegato del gatto e di altri animali.

9.° La *bilharzia haematobia* o *distomum o schistosomum hamaetobium* (fig. 157 e 158), è un trematode a sesso distinto. Il maschio ha una lunghezza di 10-15 mm. e un diametro di 1 mm.; possiede due ventose nella parte anteriore; nella parte posteriore presenta una doccia conosciuta col nome di *canale ginecoforo*, in cui viene accolta la femmina. Questa misura in lunghezza 5 mm. più del maschio ed è più sottile di esso. Emette una grande quantità di uova provviste di un aculeo. Queste si trovano nelle acque e, schiudendosi, mettono in libertà il miracidio (embrione).

I miracidi, introdotti nel tubo gastro-enterico per mezzo delle acque e dei vegetali crudi, dànno luogo a parassiti adulti che penetrano nei rami della vena porta o, risalendo nel fegato pel coledoco, oppure attraversando le pareti intestinali. Dal tronco della porta, i parassiti possono invadere le vene degli organi genito-urinari. Quivi le uova, emesse dalla femmina, perforando col loro aculeo le pareti vasali, penetrano nei tessuti, dando luogo ad una flogosi cronica, e vengono poi emesse all'esterno attraverso la mucosa intestinale e genito-urinaria.



Fig. 158. — Uova di *Distomum haematobium* (secondo Leuckart).

Si ha così il quadro della *bilarziosi,* che può rivestire la forma *pseudodissenterica,* se le uova sono espulse attraverso la mucosa rettale, o la *forma ematurica* (*ematuria egiziana*) se esse vengono espulse attraverso la mucosa vescicale.

La bilarziosi si verifica specialmente nelle coste orientali dell'Africa e in Egitto.

II. — I CESTODI.

Sono vermi piatti, allungati, per lo più anellati, senza apertura boccale e senza intestino, muniti di organi di fissazione all'estremità anteriore del corpo (capo). Questi vermi *nastriformi* rappresentano una individualità; i numerosi segmenti, che li compongono, vanno considerati individualità secondarie, subordinate. L'estremo anteriore del corpo, cioè il capo, molto sottile, finisce con una punta rigonfia,

scolice, sulla quale, in alcune forme, si trova spesso una eminenza (*rostello*), che porta una doppia corona di *uncinetti* di natura chitinosa, e indietro, talora, si trovano, equidistanti fra loro, le *ventose* (apparecchi di aderenza o di fissazione).

Allo scolice segue la parte più sottile del corpo (*collo*), che crescendo si allunga, e al suo limite posteriore accenna a dividersi in segmenti. I segmenti o *proglottidi* formano *catene*, di cui i più vecchi sono quelli verso l'estremo posteriore del corpo. Ciascuna proglottide ha un apparecchio sessuale ermafrodito completo. Le ultime proglottidi diconsi mature, perchè contengono uova fecondate e, talvolta, anche embrioni sviluppati (*tenie*).

Le *uova* dei cestodi sono rotonde od ovali, ed hanno un involucro semplice o composto di più membrane sottili, oppure formato da bastoni saldati da una sostanza intermedia, che vengono a costituire una capsula grossa e resistente (*cistotenie*). Solo in alcune forme l'uovo, al momento in cui viene deposto, contiene l'embrione già formato: nei *botriocefali*, l'embrione si sviluppa fuori della proglottide, nell'acqua. Il successivo sviluppo dell'embrione, a verme nastriforme, non ha mai luogo nel tubo digerente dell'ospite primitivo. Le uova abbandonano, unitamente con le proglottidi, l'ospite della *tenia*, e poi passano con gli alimenti nello stomaco di nuovi animali, dove l'involucro delle uova viene distrutto dal succo gastrico. Gli embrioni allora si fanno liberi; per mezzo dei loro uncini, si introducono nei vasi sanguigni e linfatici dello stomaco e dell'intestino di questo secondo ospite. La larva si fa strada fra i tessuti e cresce, trasformandosi in un *verme vescicolare*, che può avere nell'organismo del secondo ospite la sede più diversa.

Perduti gli uncini, i vermi vengono avviluppati da una membrana di tessuto connettivo e si trasformano in una grossa vescicola, a parete contrattile, che contiene liquido.

Cisticerchi diconsi le larve di *tenie* con voluminosa vescicola, *cisticercoidi* quelle in cui la vescicola è poco sviluppata. Sulla parete interna della vescicola si vedono più gemme cave, e in fondo si scorge l'armatura di una testa di tenia. La vescicola madre produce spesso, nell'interno della sua parete, altre vescicole figlie. Le teste di *tenia* nascono allora nell'interno delle vescicole figlie, e la vescicola madre assume allora notevole grandezza. Si può dunque dire che entro le vescicole (situate negli organi più diversi del secondo ospite) è contenuto un piccolo verme nastrisforme con una sola proglottide.

Questo *verme cistico* deve ora arrivare nel tubo digerente di un nuovo animale, di specie per lo più diversa e precisamente della specie del primo ospite, per ivi (distrutta la vescicola) trasformarsi in un nuovo

verme nastriforme, sessuato, più o meno lungo. Ciò accade, se le carni o gli organi dell'animale, albergante le vescicole, vengono ingerite da altro animale: allora, digerita dal succo gastrico la vescicola, gli *scolici* liberi passano nella mucosa dell'intestino tenue, si fissano con l'armatura cefalica alla parete intestinale; si segmentano e divengono vermi nastriformi. In alcuni cestodi lo sviluppo è molto più semplice. Tutti i cestodi adulti abitano l'intestino di un primo ospite; le loro larve vescicolari vivono nei tessuti del corpo del secondo ospite. I cestodi provocano talora gravi sintomi, nonostante che per alcuni mesi o anni la loro presenza passi inosservata. Non sono rari i disturbi gastrici, le coliche intestinali, le nevralgie del tratto intestinale, la defecazione irregolare, le diarree talvolta sanguinolente. Talora si manifestano fenomeni generali e particolarmente anemia e disturbi da parte del sistema nervoso. Forse questi fenomeni sono dovuti a veleni, prodotti dai vermi stessi. Le ipertermie non sono rare. L'esame microscopico delle fecce porta luce su tali fenomeni, poichè vi si rinvengono le proglottidi e le uova dei cestodi.

I *cestodi dell'uomo* appartengono al genere *tenia* e *botriocefalo*, e vivono sessuati nell'intestino umano.

1.° La *taenia solium* (fig. 159 e 160) adulta è comunemente lunga da 2 a 3 metri: ha testa rotonda con un diametro inferiore ad 1 mm.; la base del *rostello* è circondata da una doppia corona di 26-30 uncini. Intorno all'apice dello scolice stanno aggruppate le ventose, in numero di quattro. Il collo è sottile e lungo 1 cm. circa. I primi segmenti del corpo sono stretti e poi si vanno allargando, facendosi i setti trasversali sempre più evidenti.

Il numero dei segmenti o proglottidi varia; in generale non oltrepassa gli 8-900. Le proglottidi, che seguono immediatamente al collo, sono più larghe che lunghe; ad un metro dallo scolice sono quadrate; di qui in giù sono più lunghe che larghe; sono queste le proglottidi mature, che vengono emesse colle feci, riunite in pezzi di 5-6 proglottidi.

Nell'utero di queste proglottidi le uova sono in segmentazione avanzata e l'embrione è già formato. Queste uova, ingoiate coi vegetali da diversi mammiferi, sopratutto dal maiale, penetrano nella stomaco e di là gli embrioni che, per esser provvisti di spine, diconsi *embrioni esacanti* od *encosfere*, attraversando la mucosa vengono trasportati in circolo e passano nella sede definitiva, che, in generale, è rappresentata dal connettivo intermuscolare, trasformandosi in *cisticerco* (*cisticercus cellulosae*).

Questo ha forma di una vescicola ovoidale, è grande quanto un pisello e può vivere, oltre che nel tessuto cellulare intermuscolare, nel

cervello, nel cuore, nei polmoni, nei reni e nel fegato del porco (panicatura che si riconosce alla presenza di numerose e piccole vescicole) e di altri animali domestici.

Osservando anche ad occhio nudo, si può notare un punto di depressione della vescicola, alla quale corrisponde l'inserzione del corpo della larva invaginato dentro la cisti. Esercitando una pressione sulla parete della vescicola, si riesce ad svaginare la testa della larva (protoscolice) cui fa seguito il collo.

L'uomo si infetta di cisticerco, mangiando carne cruda che lo con-

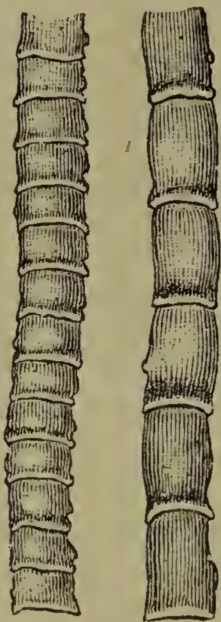


Fig. 159. — *Taenia solium*. Proglottidi in grand. naturale (Leuckart).

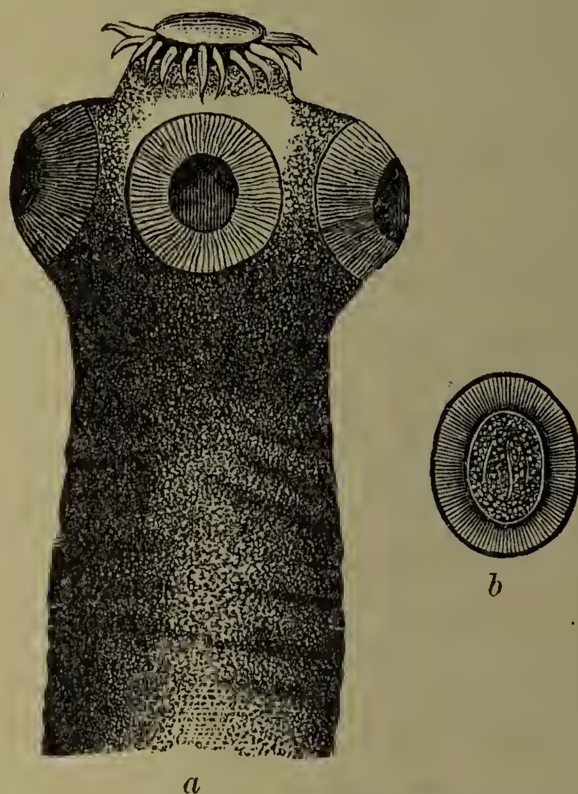


Fig. 160. — *Taenia solium*: *a*, testa ingrandita a 46 diametri (Leuckart); *b*, uovo di *taenia solium* (Eichhorst), ingr. 350 d.

tenga. Il cisticerco, giunto nello stomaco, si svagina e passa nel tenue: quivi, per mezzo delle ventose e degli uncini, si attacca fortemente alla mucosa, assumendo i caratteri di tenia.

Questa trasformazione del *cysticercus cellulosae* in *taenia solium* accade solo nell'intestino dell'uomo.

L'uomo, oltre che col cisticerco, può infettarsi cogli embrioni esacanti *eocosfere*) che si trovano nell'utero delle proglottidi della tenia, il che accade quando vengano ingerite verdure o acque inquinate con materiali fecali di soggetti portatori di tenia a nastro, epperò contenenti proglottidi ed uova: in questo caso, in vari organi dell'uomo (cervello, occhio, ecc.) si trova il cisticerco.

Coloro che ospitano nell'intestino una tenia, possono infettare sè stessi di cisticerco, perchè qualche proglottide matura può coi suoi

movimenti risalire nello stomaco; quivi, digerita la proglottide, l'uovo può essere messo in libertà ed uscirnè l'embrione. È provato però che questa maniera d'infezione è rarissima. Il *cysticercus cellulosae* si si presenta nell'uomo di qualsiasi età.

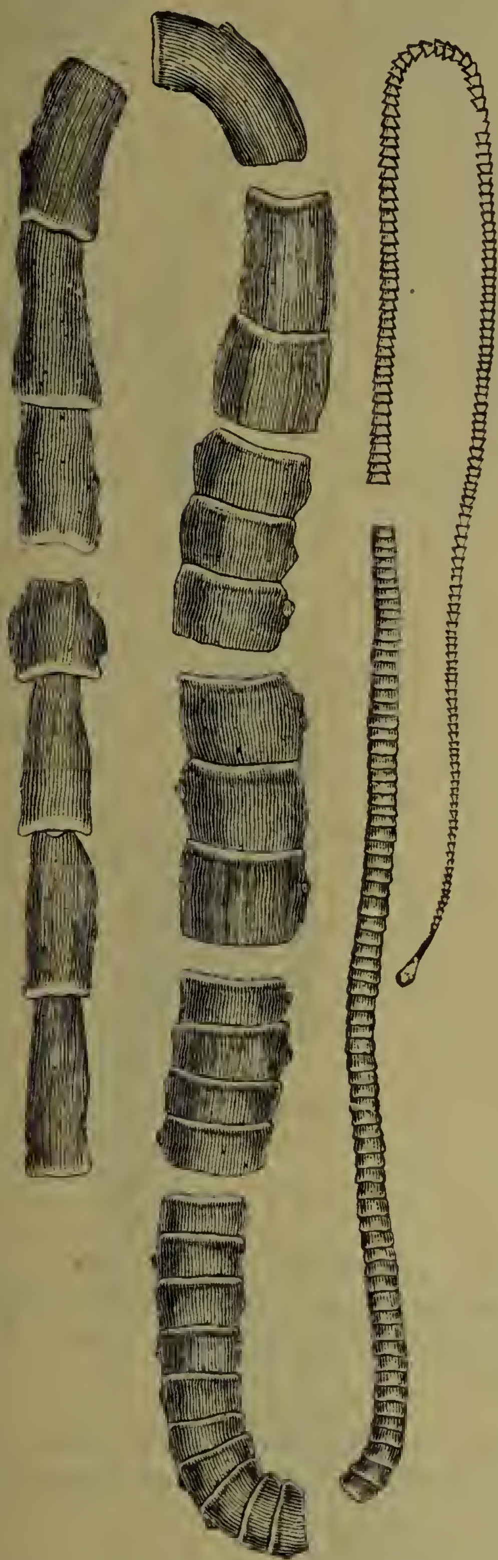


Fig. 161. — *Taenia saginata*. Grandezza naturale.



Fig. 162. — *Taenia saginata* (Eichhorst). *a*, testa ingrandita; *b*, uovo. Ing. 350 d.

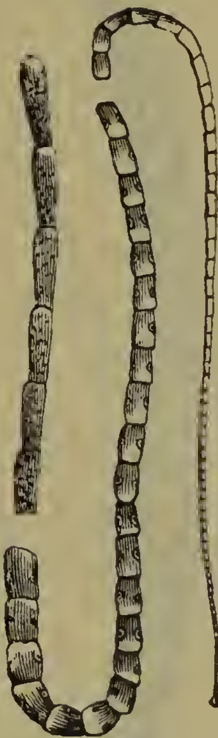


Fig. 163. — *Taenia cucum. s. canina*. Grandezza naturale (Leuckart).

2.° La *taenia marginata* è ospite dell'intestino del cane e della volpe; questo verme ha una corona, formata in media di 38 uncini.

3.° La *taenia saginata, mediocanellata, dentata* o *lata* (fig. 161 e 162) è il più comune cestode parassita dell'uomo: si distingue dalla *taenia solium* per lo scolice, privo di uncini, d'onde anche il nome di *inerme* e per le dimensioni maggiori sia dell'intera catena, sia delle singole

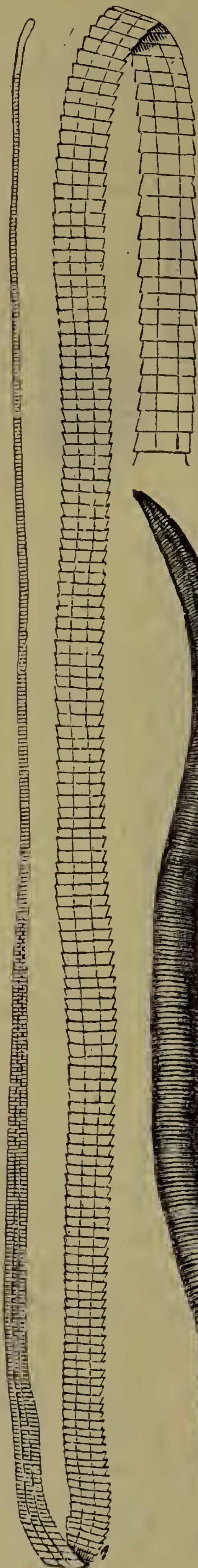


Fig. 164.

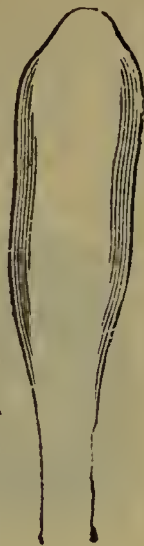


Fig. 165.

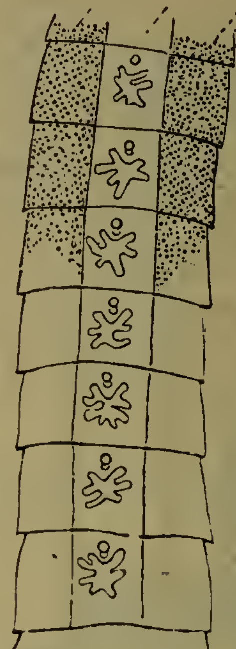


Fig. 166.

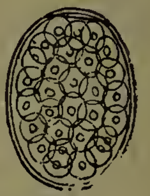


Fig. 167.



Fig. 169.

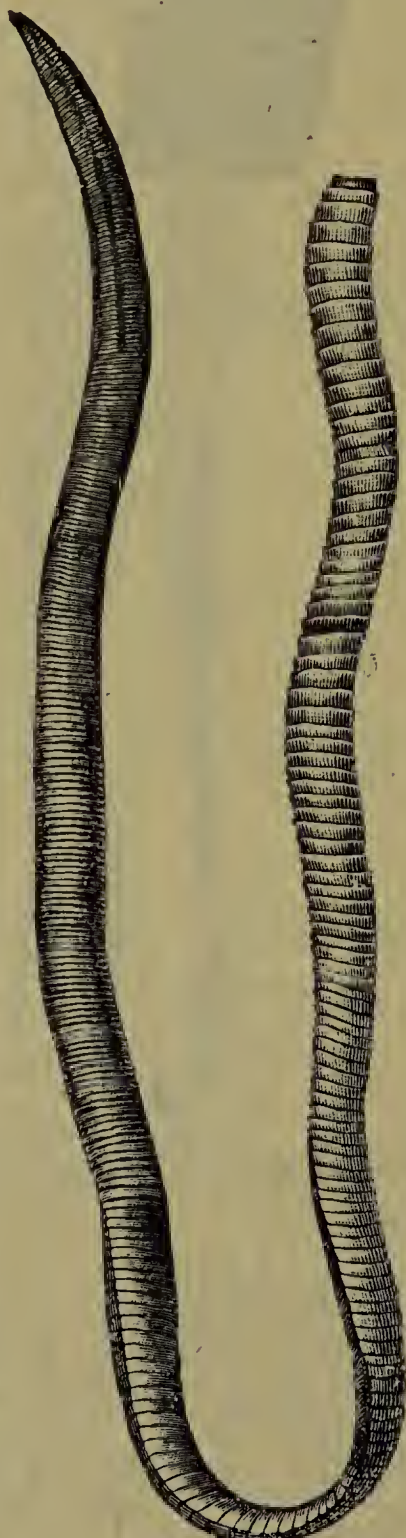


Fig. 168.

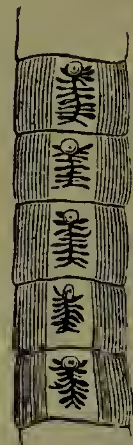


Fig. 170.

Fig. 164. — *Bothriocephalus latus;* testa ed estremità anteriore delle proglottidi; grandezza naturale (sec. Eichhorst).

Fig. 165. — *Bothriocephalus latus,* testa ingrandita con due ventose laterali (sec. Eichhorst).

Fig. 166. — *Bothriocephalus latus;* proglottidi mature con uova.

Fig. 167. — Uova di *bothriocephalus latus.*

Fig. 168. — *Bothriocephalus cordatus,* grandezza naturale (Leuckart).

Fig. 169. — *Bothriocephalus cordatus;* testa cordiforme ingrand. (Leuckart).

Fig. 170. — *Bothriocephalus cordatus:* proglottidi mature (Leuckart).

proglottidi. Il *cisticerco*, ossia la larva della tenia saginata, vive nei muscoli e nel cuore, talora nel fegato e nel cervello del bue, che è quindi l'ospite intermedio di detta tenia. Data l'abitudine abbastanza diffusa di mangiare la carne di manzo poco cotta, si comprende come l'uomo possa infettarsi di tenia saginata sotto forma di verme nastriforme sessuato.

Il verme adulto puo vivere nell'intestino tenue dell'uomo per diversi anni; l'adesione dello scolice alla mucosa è fortissima, malgrado l'assenza di uncini.

I disturbi che provocano questi parassiti sono complessi; spesso prevalgono i fenomeni nervosi; molesto riesce l'irritamento che producono nell'intestino. La malattia si riconosce dall'eliminazione delle proglottidi e per la presenza delle uova nelle fecce.



Fig. 171. — *Taenia nana* (Leuckart). Ingr. 18 volte.

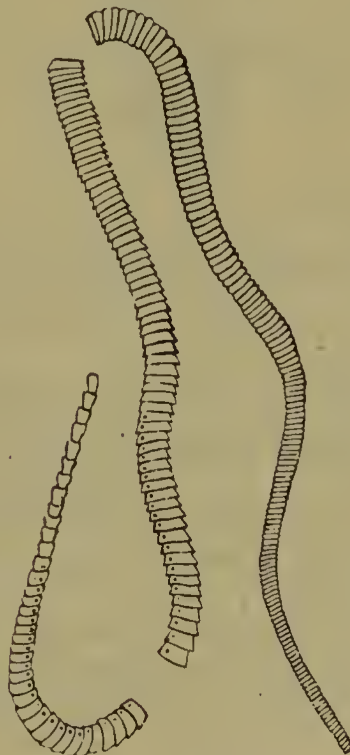


Fig. 172. — *Taenia diminuta minima* o *flavo-punctata* (Weiland). Grandezza naturale.

4.° La *taenia cucumerina s. canina, dipylidium caninum* (fig. 163) e frequente nel tenue del cane e del gatto, non rara nell'uomo. Il cisticerco vive nel corpo del pidocchio e della pulce del cane.

5.° La *taenia nana* (fig. 171) s. *hymenolepis nana* è lunga 10-15 20 mm., larga da 0.5 a 0.7 mm. La sua testa è rotonda e possiede un rostello, con una sola corona, di 24 a 30 uncinetti. Le ventose sono rotonde, il collo è lungo e le proglottidi sono strette e in numero talvolta di 150.

6.° La *taenia diminuta, minima* del Grassi o *hymenolepis diminuta* o *flavo-punctata* (Weiland) (fig. 172) è quasi simile a quella *nana:* raggiunge una lunghezza di 20 a 60 cm. Il capo è appena visibile ad occhio nudo. Manca il rostello e la corona di uncini. Le ventose sono piccolissime, ma profonde.



Fig. 173. — *Taenia echinococcus* (cane) (Secondo Claus).

7.° La *taenia vulgaris* o *bothriocephalus latus* (fig. 164, 165, 166, 167) è il più lungo verme nastriforme dell'uomo; arriva talvolta a 10 metri. Il capo, elevato, con ventose allungate, ha forma di cuneo. Il collo sottile, filiforme, si allarga gradatamente a nastro.

Le proglottidi, in numero di oltre 4 migliaia, sono più larghe che lunghe, di forma quadra ed hanno l'utero a forma di rosetta nella linea mediana. Le uova sono ovali; hanno guscio bruno, che ad una estremità si apre a guisa di coperchio. La larva (stadio vescicolare) compie il suo sviluppo in alcuni pesci d'acqua dolce (*esox lucius* e *lota vulgaris*) o in altra specie. Il verme adulto è ospite dell'intestino dell'uomo, può dar luogo ad una anemia grave, che ha tutti i caratteri dell'anemia perniciosa del Biermer. Questa anemia viene attribuita a veleni (forse di natura lipoide) prodotti dal parassita; infatti coll'estratto di botriocefalo è stato possibile provocare nei cani gravi anemie (Schaumann Tallquist).

Il botriocefalo si trova più frequentemente nel Giappone, nella Svizzera e sulle coste del Baltico. In Italia si trova sulle sponde dei laghi Maggiore, di Como, di Varese.

Altri cestodi, trovati raramente nell'intestino dell'uomo, sono la *taenia africana* e il *bothriocephalus cordatus* (fig. 168, 169, 170) il *b. cristatus* e il *b. mansoni.*

8.° La *taenia echinococcus* (Siebold) (fig. 173) allo stato adulto è

un verme lungo da 3 a 6 mm., costituito da 3 proglottidi di diversa grandezza, oltre al collo che è lungo e ristretto, e da una testa avente un diametro di 0,3 mm. portante piccoli uncini (da 28 a 50) disposti ad anello in doppia serie. L'ultima proglottide contiene una grande quantità di uova. Le *tenie mature* vivono a colonie nell'intestino del cane, del lupo e dello sciacallo. Il *verme vescicolare* è l'*echinococco*, che vive nell'ospite intermedio, cioè nella pecora, nel maiale, nel bove, e talvolta anche nell'uomo. Questi si infetta dal cane, sia lasciandosi leccare (potendo frammenti di proglottidi od embrioni essere aderenti ai peli del muso del cane), sia convivendo molto strettamente con questi animali (come accade in Irlanda).

L'echinococco, che nell'uomo raggiunge talvolta dimensioni colossali, ha la sua sede nel polmone, nel fegato, nel cervello, nel rene e nella milza. Esso consiste in una vescica rotonda (*idatide*), ch'è costituita di una membrana esterna particolare stratificata, di una membrana interna germinativa, di un liquido che riempie tutto il cavo cistico e di vescicole figlie a parete sottile, in ciascuna delle quali si trovano le vescicole proligere e queste possono essere o con protoscolici o sterili (*acefalocisti*).

Il *liquido* contenuto nelle vescicole è giallognolo, di reazione neutra o leggermente acida, e di un peso specifico di 1009 a 1015: questo liquido e dotato di tossicità.

Si riconosce la natura echinococcica delle cisti dalla presenza di uncini di protoscolice nel liquido estratto per puntura. L'echinococco produce anche particolari modificazioni negli umori organici del soggetto che lo porta, perchè è possibile col siero del malato ottenere la *deviazione del complemento* di fronte ad antigene, rappresentato dal liquido di vesciche idatidee (Weinberg, Ghedini).

L'*echinococcus multilocularis* è una varietà, che di preferenza ha per sede il fegato dell'uomo.

In tutte le forme di echinococco è di regola molto spiccata la *eosinofilia*.

CAPITOLO III.

Vermi nematodi.

I *nematodi* sono vermi parassiti degli animali superiori e dell'uomo, a forma cilindrica, talora filiforme, molto allungata, con tubo digerente completo, che in generale possiede anche un'apertura anale. Il loro corpo è ricoperto da una cuticola liscia o anellata, resistente e poco

permeabile. L'armatura del corpo è formata, in alcune specie, da papille o da noduli, che si trovano nella parte anteriore del corpo. Nella bocca hanno aculei o uncini. Hanno sessi separati. I maschi sono in generale più piccoli delle femmine e si distinguono da queste per la curvatura dell'estremità posteriore.

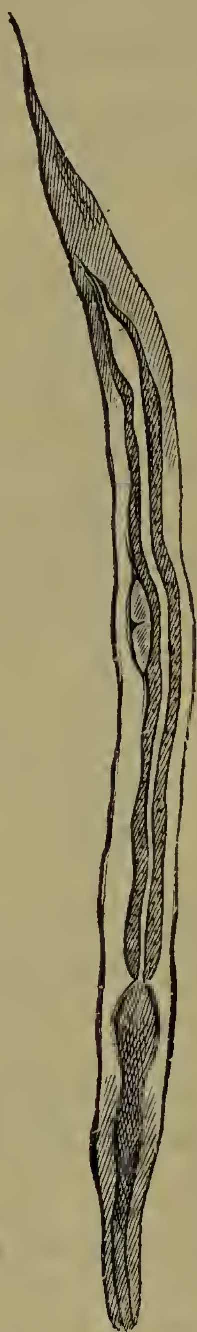


Fig. 174. — *Anguillula intestinalis* (Seifert). Ingr. 100 d.

I nematodi sono *ovipari* o *vivipari*. Nei primi le uova hanno un guscio resistente, nei secondi una membrana sottile che l'embrione lacera nell'utero.

Le forme giovani vivono in ambiente diverso (organi parenchimatosi) da quello, in cui si trovano le adulte (tubo digerente). Gli embrioni compiono il loro sviluppo in modo differente, a seconda della specie diversa da cui provengono.

In taluni nematodi gli embrioni assomigliano per forma ai genitori, e tali crescono fino a completo sviluppo: in altri si ha il passaggio per lo stadio di larva.

I nematodi invadono il corpo dell'ospite in vario modo: o entrando nel tubo digerente in forma di uova *(trichocephalus, ascaris)* e quivi gli embrioni escono e si sviluppano nell'intestino; o le larve *(dochmius, sclerostomun, strongylus)* escono dall'uovo. Allorchè le larve son fuori dell'ospite, vivono libere, e libere si sviluppano, finchè entrano in un altro ospite, insieme cogli alimenti o coll'acqua e, deposto il carattere di larva, assumono lentamente i caratteri dei genitori.

Talvolta si giovano di un ospite intermedio, nel quale rimangono, senza svilupparsi, allo stadio di larva (*ollulanus tricuspis*). Nei vivipari le condizioni di sviluppo sono ben differenti, come si vedrà più tardi nella *trichina*: in qualcuno si riscontra la *eterogenia*.

I. — Anguillule.

Tra questi nematodi sono parassiti dell'uomo:

1.° La *rahabditis genitalis* identica con la *r. pellio*, piccola anguillula che venne rarissime volte trovata nella vagina della donna (contadine ungheresi). Può vivere e nascere nella vagina del topo.

2.° L'*anguillula intestinalis e stercoralis*, o *strongylus intestinalis*, trovata nel 1876 da Normand, a Tolone, nelle scariche diarroiche dei soldati di ritorno dalla Concincina. Queste due *anguillule* rappresentano due generazioni successive della medesima specie: una, l'*intestinalis* (fig. 174), vive qual parassita nella parete dell'intestino ove depone le uova. Nelle fecce, i giovani embrioni si trasformano in larve a forma di filaria e le larve si trasformano poi a lor volta, nel canale intestinale, in *strongilo parassitico* — generazione parassitaria — (Ziñn). Questo processo chiamasi di *metamorfosi diretta.*

Un'altra parte degli embrioni si sviluppa, al di fuori del corpo umano, in vermi sessuati, maschi e femmine (*anguillula stercoralis*) la cui prole si trasforma nuovamente in larve a forma di filaria. Queste, arrivate nel canale intestinale dell'uomo, crescono e rappresentano l'*anguillula* o *strongylus intestinalis.* Tale modo di sviluppo chiamasi *eterogeneo* (Leuckart).

II. — Filarie.

Le *filarie* sono vermi filiformi. L'estremità caudale del maschio è talvolta elicoide, la loro bocca è spesso priva di labbra, la vulva trovasi vicino all'estremità anteriore del corpo. Le filarie sono generalmente *vivipare.* Alcune si trovano nel sangue circolante o nei vasi linfatici: altre invece sono a preferenza ospiti del tessuto sottocutaneo e muscolare. Fra le prime, comprese sotto il nome generale di *filaria sanguinis* si conoscono fino ad ora le seguenti specie: *filaria nocturna, f. diurna, f. perstans, f. immitis, f. Dermarquai, f. Ozzardi, f. Magalhäesi* e *f. gigas.* Delle filarie del tessuto sottocutaneo, le specie finora note sono: *filaria medinensis, f. loa, f. volvulus* e *f. inermis.*

1. *Filarie del sangue.* — Di tutte le specie di filarie del sangue descritte, la più importante, anzi forse la sola che ha importanza per la patologia umana, è la *filaria sanguinis hominis* o *filaria Bancrofti* o *filaria nocturna* (fig. 175), scoperta dal Lewis nel sangue circolante (1872). È così chiamata, perchè gli embrioni di essa si trovano abbondanti nella circolazione periferica soltanto durante la notte; nelle ore

del giorno, secondo Manson, essi si ritirano nelle grosse arterie e nei vasi polmonari.

Secondo il Mackenzie le larve si troverebbero nel sangue anche durante il sonno diurno.

Questo parassita si trova solo allo stato di larva nel sangue circolante e pare non eserciti allora alcuna azione patogena; durante lo stadio di verme perfetto si trova annidato nei vasi linfatici dell'uomo; durante lo stadio intermedio si trova in alcune zanzare (*culex fatigans*, *ciliaris*, e secondo James, anche l'*anopheles nigerrimus*). Nello stadio di verme la filaria maschio ha la lunghezza di circa 45 mm. e uno spessore di 0,1 mm. La filaria femmina misura 90 mm. in lunghezza e 0,3 mm. di spessore. Essa partorisce un enorme numero di larve. Queste, succhiate col sangue dalle zanzare, diventano nel corpo dell'ospite, mature. Inoculate nell'uomo mediante la puntura delle zanzare penetrano nei vasi e nelle ghiandole linfatiche regionali, ove si trasformano in vermi perfetti. Questi insieme alle larve che vengono partorite dalle femmine, ostruiscono i vasi linfatici (qualche volta perfino il dutto toracico stesso), producendo per irritazione meccanica, delle linfangioiti, con consecutiva trombosi dei vasi linfatici, e stenosi di essi. In conseguenza di queste alterazioni, si hanno varici linfatiche, linforragia, chiluria, stasi linfatica ed edemi, e si ha spesso anche quella malattia, così estesa nei paesi caldi, che è nota sotto il nome di *elefantiasi degli Arabi*, la quale consiste essenzialmente in un ingrossamento del derma e del tessuto sottodermico, in conseguenza del ripetersi degli accessi di linfangite e perilinfangite, dovuti alle filarie, i quali accessi flogistici sono seguiti da iperplasia connettivale.

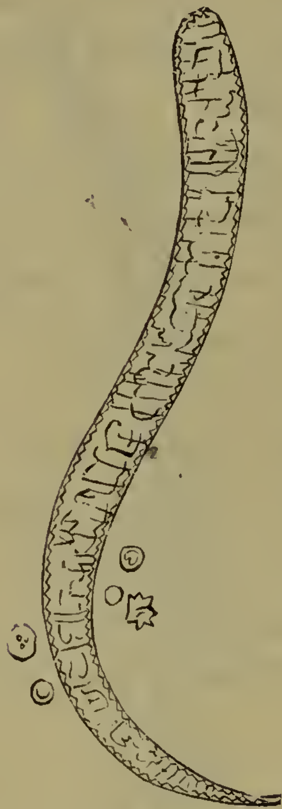


Fig. 175. — *Filaria sanguinis hominis* o *Bancrofti* (Ewald).

La filariosi è una malattia propria dei paesi caldi (Africa, India, Cina); raramente termina coll'esito letale ed è suscettibile di guarigione spontanea.

Le *altre filarie del sangue* hanno poca importanza per la patologia. La *filaria diurna* è molto simile nella forma embrionaria, per le

dimensioni e per i caratteri anatomici alla *filaria nocturna:* ne differisce principalmente perchè appare nella circolazione periferica durante il giorno, e scompare durante la notte.

La *filaria perstans*, nella forma embrionale, è più piccola delle due precedenti, è sfornita di guaina, si trova nel sangue tanto di giorno come di notte, e qualche volta vi è stata osservata insieme alle altre filarie.

2. *Filarie del tessuto connettivo.* — Di queste filarie la più importante, e la meglio conosciuta, nota fino dall'antichità più remota, è la *filaria medinensis (Guinea worm, dracunculus).* La femmina (fig. 176) ha di solito una lunghezza di 80-90 cm., è larga da 1 ad 1,7 mm., e può anche raggiungere la lunghezza di metri 1.20; è di color bianco o giallo. La femmina adulta vive nel tessuto cellulare sottocutaneo dell'uomo dove arriva (almeno così si crede) per la via sanguigna, e vi provoca una intumescenza accompagnata da intenso prurito. La sede preferita è negli arti inferiori. Secondo Fedtschenko, gli embrioni di questa filaria, se si trovano in acque dove siano crostacei del genere *cyclops*, penetrano dentro di questi, vi si accrescono, e divengono larve. I *cyclops* poi sono facilmente ingeriti insieme alle acque; il succo gastrico scioglie l'nvolucro chitinoso, e così le larve della *filaria medinensis* sono liberate e penetrano nell'organismo. D'altra parte non



Fig. 176. — *Filaria di Medina.* Femmina. Grandezza naturale.

si può escludere che gli embrioni o le larve possano entrare direttamente attraverso soluzioni di continuo della pelle, come prima si credeva, oppure che qualche animale ematofago possa essere l'agente di trasmissione all'uomo (Polverini).

Filaria loa. — Si trova specialmente nelle coste ovest dell'Africa. Il maschio ha 0.43 mm. di lunghezza e 0.3 di larghezza; la femmina è lunga da 44 a 63 mm. e larga circa mezzo millimetro. Gli embrioni somigliano molto a quelli della *filaria nocturna* e *diurna,* anzi Prout crede che la *filaria diurna* sia la forma embrionale della *filaria loa.* Questo verme si trova di preferenza nelle palpebre e nellà congiuntiva, ove riesce molto fastidioso, arrecando dolori nevralgici e congiuntivite. Può anchè riscontrarsi in altre parti del corpo, ove produce edemi fugaci e pruriginosi.

Filaria volvulus. — È stata trovata nel tessuto connettivo dell'uomo. È diffusa nell'Africa occidentale. Non si conosce l'ospite intermedio.

La *filaria inermis*, trovata dal Grassi (1887) nell'uomo, nel cavallo e nell'asino, è ancora poco nota; può darsi che sia identica alla *filaria loa.* Poco note sono pure altre filarie rinvenute nell'occhio (Nordmann) e nella bocca.

III. — Altri nematodi dell'uomo.

1.° Il *tricocephalus dispar* o *trichocephalus trichiuris* (fig. 177 e 178), è molto frequente nell'uomo. Il maschio è lungo 30-45 mm.; la femmina è lunga 45-50 mm., con l'estremità posteriore molto sottile. La parte terminale del corpo è, nel maschio, a spirale; non così nella femmina. Le uova sono brune; lunghe 50-54 μ, larghe 22-23 μ.

Le masse fecali, che contengono le uova, diffondono l'infezione. Gli embrioni, che entrano nel tenue. si sviluppano in circa 5 settimane, e allora emigrano nell'intestino cieco e nell'appendice dove vivono, producendo talora erosioni della mucosa. Di rado si trovano nel colon. Se questi parassiti sono molto numerosi, possono cagionare nell'ospite fenomeni tossici. Non è improbabile che, fissandosi sulla mucosa intestinale e producendovi soluzioni di continuo, possano anche inoculare germi patogeni. Il Di Vestea nell'ultima epidemia di colera verificatesi in Italia, ha richiamato l'attenzione sulla simbiosi elmintica nel quadro nosologico del colera stesso ed ha constatato che il 76 °/₀ di colerosi albergavano nell'intestino nematodi, fra i quali il *trichocephalus dispar.*

2.° La *trichina spiralis* (Owen) (fig. 179 e 180). — Il maschio ha una lunghezza di 1.4-1.6 mm, e una larghezza di 40 μ: la femmina è lunga da 3 a 4 mm. e larga 60 μ; ha un orificio genitale anteriore:

è vivipara. L'estremità posteriore del maschio ha due piccole eminenze coniche: cloaca terminale. La trichina vive sessuata nell'intestino tenue dell'uomo e di molti animali. I maschi muoiono poco dopo l'accoppiamento; una parte delle femmine attraversano la mucosa dell'intestino, arrivano alle vie linfatiche e alle ghiandole mesenteriche:



Fig. 177. — *Trichocephalus dispar* (grandezza naturale); in alto il maschio, in basso la femmina (sec. Eichhorst).

un'altra parte muoiono e vengono espulse con le fecce. Gli embrioni, nati da poco, vengono trasportati dalla corrente linfatica, giungono al dotto toracico; di qui al cuore destro; quindi per la circolazione polmonare al cuore sinistro, di dove si diffondono a tutto il sistema arterioso, fissandosi nei muscoli striati, ad eccezione del muscolo cardiaco (Virchow), e nel tessuto connettivo intramuscolare; se sono in quantità molto grande invadono anche le tuniche intestinali e il connettivo sottocutaneo. Preferiti sono il diaframma, i muscoli faringei e laringei e i muscoli dell'occhio. Dal momento dell'infezione alla penetrazione nei muscoli, decorrono circa 10 giorni. Le trichine che



Fig. 178. — Uova di *trichocepalus dispar* (sec. Eichhorst). Ingr. 275 d.

rimangono nell'intestino, producono, in 7 settimane, che è il loro periodo ordinario di vita, da 8.000 a 10.000 embrioni.

I giovani parassiti, lunghi da 0.1 fino 1.6 mm., arrivati ai muscoli, si dispongono a spirale, anzi di solito ad 8; hanno la parte anteriore



Fig. 179. — *Trichine* muscolari incapsulate calcificate. (sec. Heller). Ingr. 80 d.

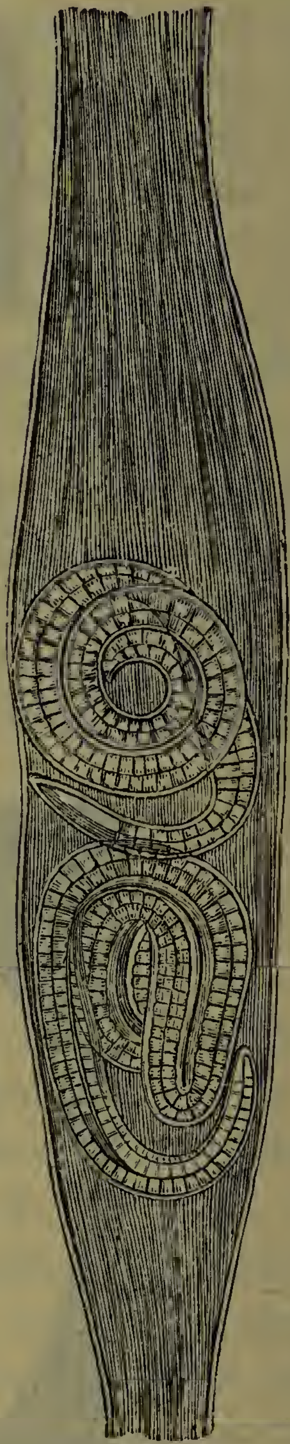


Fig. 180. — Fibra muscolare isolata con due *trichine*. *Tubo* del sarcolemma dilatato (secondo Heller). Ingr. 800 d.

più grossa e appaiono circondati da una sostanza granulosa; intorno ad essi si forma una capsula o cisti appuntita ai poli come un limone, di colore biancastro che prende origine probabilmente dall'alterato sarcolemma della fibra muscolare e che gradatamente s'ingrossa, stratificandosi. L'asse maggiore della capsula decorre, per solito, nella direzione delle fibre muscolari. La cisti, che ha il diametro maggiore

di circa 400 μ, il minore di 250 μ, spicca bene pel suo colorito sulla carne e si può vedere ad occhio nudo come un granellino bianco. Alle due estremità della capsula si formano alcune cellule adipose, e dopo parecchi mesi attorno alla capsula si depositano abbondanti granuli di sali calcarei.

La calcificazione della cisti non causa la morte della larva che può vivere per più anni nei muscoli dell'uomo; talvolta però il processo di calcificazione può invadere anche l'interno della cisti ed aversi così la completa distruzione della trichina.

Le trichine, contenute nelle carni, vengono con queste introdotte nello stomaco, dove il succo gastrico scioglie la loro capsula e, dopo pochi giorni, crescono a maturità sessuale e si trasformano in trichine intestinali. Si accoppiano, come si è già detto, e dopo 5 giorni, le femmine partoriscono. L'infezione comincia quindi circa sette giorni dopo la ingestione della carne trichinosa: talora però anche dopo 15 giorni.

Gli animali ospiti d'elezione della trichina sono i ratti (*mus decumanus mus norvegicus*), che facilmente possono infettarsi per l'abitudine che hanno questi roditori di mangiarsi fra di loro; il maiale può eventualmente nutrirsi di ratti infetti e contrarre la malattia che poi trasmette facilmente all'uomo, che ne mangi le carni crude.

La *trichinosi* era una malattia molto più diffusa, una volta, specialmente nella Germania del Nord. Da che, per legge, è stato reso obbligatoria l'ispezione delle carni suine i casi di questa malattia sono andati riducendosi di numero. Scarsi sono in Italia i casi di trichinosi nell'uomo. Alcuni animali (uccelli) ne vanno immuni. Pare che nel sangue dei malati circoli un veleno, prodotto dalla trichina, e così si spiegherebbero i fonomeni morbosi di questa malattia, e le alternazioni degenerative del fegato e del rene.

La *trichinosi* nell'uomo venne studiata e illustrata nel 1860 dal v. Zenker e quasi contemporaneamente dal Leukardt e dal Virchow. Sembra che la malattia sia stata importata in Europa dall'America per mezzo del ratto di fogna o con l'incrocio di maiali della Cina coi maiali dei nostri paesi in Inghilterra e in Germania.

3.° L'*anchylostoma duodenale* o *dochmius anchylostomum* (fig. 181 e 182) è un piccolo verme cilindrico, leggermente assottigliato verso la parte anteriore che, da vivo, ha un colorito bianco-roseo. I maschi, più sottili e corti, alquanto ricurvi con l'estremità posteriore ampia, hanno una lunghezza di 8-10 mm.; le femmine, diritte, più grosse, sono sempre più lunghe di qualche millimitro (12-13 mm.). L'apertura boccale è fornita di 6 uncini chitinosi.

L'anchilostoma vive di rado nel duodeno, contrariamente a quanto farebbe credere il suo nome; ma il più di sovente nel digiuno e nella regione cecale. In queste sezioni dell'intestino le femmine sono più numerose dei maschi, raggiungendo talvolta la proporzione di 6 ad 1 e quivi depongono le loro uova che misurano 0.05-0.06 mm in lunghezza e 0.03 in larghezza: hanno un guscio sottile e il loro protoplasma è in generale diviso in 2-4-8 cellule. Le uova, emesse colle feci, trovando l'ambiente adatto, umido, caldo, aereato si sviluppano in larve, che, giunte nell'intestino umano, si sviluppano in parassiti maturi.

Non è ancor dimostrato sufficientemente, che l'infezione avvenga, oltre che *per os* (mediante le larve contenute nell'acqua sudicia infetta),



Fig. 181. — *Anchylostoma duodenale*): maschio e femmina (grand. naturale).



Fig. 182. Uova di *anchylostoma duodenale* tolte dalle fecce umane (sec. Bugnion).

anche per la via cutanea, seguendo le larve la via indicata dal Loos follicoli piliferi, vasi linfatici e sanguigni, polmoni, bronchi, laringe, faringe, intestino. È certo che la terra, in cui sieno contenute le larve d'anchilostoma, è il veicolo dell'infezione e particolarmente fra una certa classe di persone (fornaciai, operai delle gallerie, ecc.).

Dalla presenza delle uova nelle fecce si riconosce l'anchilostomiasi. Gli anchilostomi in gran numero si attaccano alla mucosa intestinale: questa si presenta tumefatta e cosparsa di una grandissima quantità di piccole emorragie antiche o recenti. A queste emorragie venne per il passato attribuita la genesi della anemia che caratterizza l'anchilostomiasi; ma la piccolezza di queste emoragie, per quanto esse siano in gran numero e il fatto che talvolta possono anche mancare del tutto non rende verosimile questa ipotesi. Oggidì si tende piuttosto ad ammettere che l'anemia da anchilostoma dipenda da una intossicazione per veleni emolitici, elaborati dai parassiti.

L'anchilostomiasi venne scoperta dal Dubini di Milano nel 1838; il Griesinger successivamente la identificò con una grave forma di anemia trovata in Egitto (*clorosi egiziana*): fu poi studiata in Italia dal

Dubini stesso, dal Bozzolo, dal Parona. Nel 1880 il Perroncito mise l'anchilostoma in rapporto causale colla gravissima anemia che, in forma

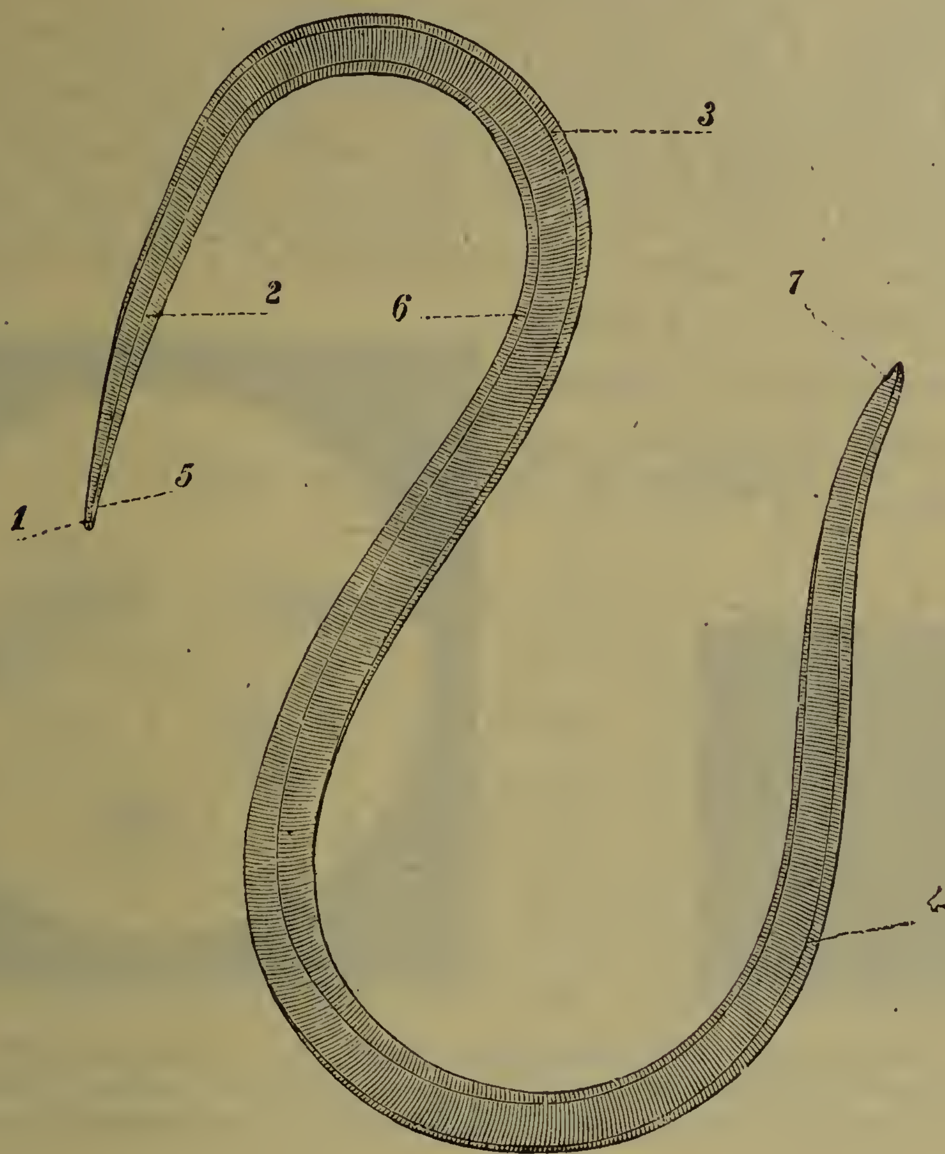


Fig. 183. — *Ascaris lumbricoides:* femmina.

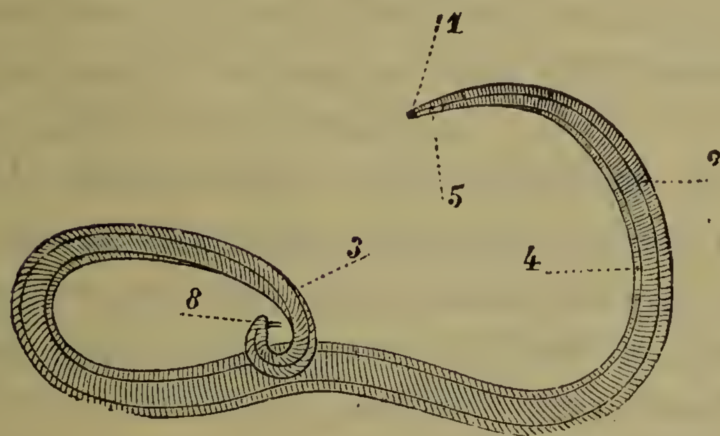


Fig. 184. — *Ascaris lumbricoides:* maschio. Grandezza naturale.

1, Estremo cefalico; *2,* Linea addominale; *3,* Linea laterale sinistra; *4,* Linea laterale destra; *5,* Poro escretorio; *6,* Apertura genitale; *7,* Estremità caudale della femmina, con apertura anale; *8,* Estremità caudale del maschio, con apertura della cloaca e spicula.

epidemica infieriva fra coloro che erano addetti ai lavori del traforo del Gottardo e detta perciò anemia del Gottardo.

4.° L'*ascaris lumbricoides* (fig. 183 e 184) è noto fin dall'antichità,

è l'*elminte* dei greci. È il più diffuso fra i vermi parassiti dell'uomo: esso è comune ai popoli di tutti i paesi del mondo e a tutte l'età. È un verme lungo, di forma cilindrica a spirale, di colore giallo-roseo carneo. Il maschio è più sottile, ha una lunghezza di circa 10-15 cm.: la femmina è lunga 15-25 cm., può arrivare ai 40 cm. ed ha una evidente apertura sessuale. Il maschio ha l'estremo posteriore provvisto di cloaca, alquanto incurvato verso la parete addominale. Il corpo del verme è distinto da solcature trasversali e da 4 strie longitudinali. L'estremità cefalica è a bottone. Vi è apertura anale. Le uova sono ovali con guscio trasparente, ma spesso e rugoso alla superficie, e

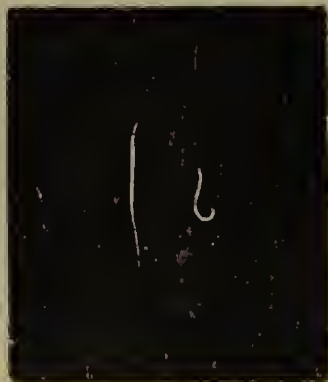


Fig. 185. — *Oxyuris vermicularis.* A sinistra la femmina (grand. naturale).



Fig. 186. — Uova di *oxyuris vermicularis*, tolte dai residui fecali aderenti all'ano di un ragazzo. Ingr. 270 d.

vengono eliminate con le fecce prima che si inizi la segmentazione, si sviluppano facilmente e sono resistenti all'azione di agenti esterni; così pure gli embrioni. La sede comune di questi parassiti è il tenue: si trovano talora nel crasso, emigrano nello stomaco, possono anche risalire l'esofago e penetrare nelle fosse nasali e discendere nella laringe. I vermi possono penetrare anche nel dotto coledoco e nei dotti pancreatici; possono anche, attraverso ulceri perforanti, giungere nella cavità peritoneale. La loro presenza in gran numero nell'intestino può dar luogo a gravi turbe nervose.

5.° L'*oxyuris vermicularis* (fig. 185 e 186). — Il maschio è lungo fino a 5 mm.; ha l'estremità posteriore molto sottile, arrotolata in direzione della superficie addominale. La femmina adulta è lunga 9-12 mm.; ha l'estremità posteriore più sottile; l'estremità cefalica ha nei due sessi l'aspetto di una capocchia di spillo. Le uova sono liscie, oblunghe, a guscio grosso, con l'embrione già sviluppato quando sono emesse colle feci. Nel tenue avviene la fecondazione e poscia le femmine scendono nel cieco, e di qui nel crasso, ove depongono le

uova cogli embrioni. Questi escono per l'ano e si sviluppano nel perineo e nella vagina delle bambine, provocando intenso prurito. Nell'uomo è frequente l'autoinfezione. Lo sviluppo completo avviene in circa due settimane. Il parassita è molto diffuso in tutti i paesi. Gli ossiuri provocano talvolta, oltre ai fenomeni tormentosi, particolarmente intorno all'apertura anale come si è detto, processi infiammatorii nella mucosa dell'intestino.

CAPITOLO IV.

Vermi acantocefali e anellidi.

Sono vermi cilindrici, lunghi e stretti; hanno una proboscide trombiforme, protrattile, provvista di uncini; mancano di aperture boccale e anale. I sessi sono separati. Vivono parassitariamente nell'intestino di molti pesci e di mammiferi acquatici. Dall'uovo nasce una larva provvista di uncini che penetra in un ospite intermedio che è di solito un piccolo invertebrato (crostacei, insetti acquatici, ecc.).

Nell'intestino dell'uomo si trovò qualche rara volta la specie *gordius* (*acquaticus*, *varius*), vermi sottili, di cui le larve vivono negli insetti acquatici. L'infezione si trasmette col mezzo dell'acqua.

Il genere *echinorhynchus* vive adulto in animali acquatici. La larva del *gigantorhynchus gigas*, comune nel porco, vive nelle larve sotterranee di diversi coleotteri lamellicorni e particolarmente del maggiolino.

Il *gigantorhynchus moniliformis*, frequente nei topi, vive nell'uomo in Sicilia (Grassi e Calandruccio). La sua larva si sviluppa in un coleottero — *blaps obtusa* — (Grassi).

Degli *anellidi* ricorderemo solo la sanguisuga usuale, *hirudo medicinalis*. Con la bocca triangolare, che sta in fondo ad una ventosa anteriore, a forma di cucchiaio, con tre mascelle armate di minuti e acuti denti (80 per mascella), ferisce la pelle e succhia il sangue, mercè l'azione della muscolatura faringea che agisce come pompa. Il sangue succhiato non coagula, perchè la saliva della sanguisuga contiene un fermento anticoagulante. Dopo un pasto abbondante, la digestione del verme dura molti mesi. Le sanguisughe vivono di solito nell'acqua, ma, nelle regioni tropicali, vi sono delle specie che si trovano fra le erbe umide in attesa di qualche mammifero e dell'uomo. Come è noto sono usate in terapia.

Pericolosa è in certi paesi (Algeria, Palestina, Ceylon, ecc.), la *hirudo ceylonica*, che si attacca violentemente all'uomo e in quantità così grandi da produrre la morte per dissanguamento.

Appunti Bibliografici.

Intorno ai *parassiti animali* veggansi i trattati seguenti:

Leuckart, *Die Parasiten des Menschen und die von ihnen herrührenden Krankheiten,* Leipzig e Heidelberg, II ediz.

Zürn, *Die thierischen Parasiten auf und in dem Körper unserer Haussäugethiere, sowie die durch erstere veranlassten Krankheiten, deren Behandlung und Verhütung,* Weimar 1882.

Perroncito, *I parassiti dell'uomo,* Milano 1902. — *Maladies parassitaires,* Paris 1895.

Küchenmeister, *Die Parasiten des Menschen,* Leipzig 1888.

Blanchard, *Traité de Zoologie médicale,* 1889-1890. — *Les animaux parasites,* 1900.

Neumann, *Traité des maladies parassitaires non microbiennes des animaux domestiques,* Paris 1882.

Railliet, *Traité de zoologie médicale,* Paris 1895.

Braun, *Die thierischen Parasiten des Menschen,* IV ediz., 1908.

Peiper, *Thierischen Parasiten des Menschen,* Wiesbaden 1897.

Mingazzini, *Zoologia medica,* Roma 1898.

Emery, *Compendio di zoologia,* II ediz., Bologna 1904.

Mosler e Peiper, *Thierische Parasiten,* Wien 1904.

Bnumptz, *Précis de parasitologie,* Paris 1910.

Carazzi, *Parassitologia animale,* Società Editrice Libraria, Milano 1913.

Alessandrini, in Lustig, *Malattie infettive dell'uomo,* ecc., volume II, Milano 1914.

CAPITOLO V.

Artropodi.

Gli artropodi sono metazoi a simmetria bilaterale, col corpo diviso trasversalmente in vari segmenti, che si riuniscono in gruppi più o meno distinti in guisa da costituire una testa, un torace e un addome. I vari segmenti, in cui è diviso il corpo, portano appendici articolate mobili.

I sessi in generale sono separati e fra i due sessi di una stessa specie vi sono di sovente considerevoli differenze somatiche.

I principali sottotipi, in cui si distinguono gli artropodi sono i seguenti: *crostacei*, *protracheati*, *aracnidi*, *miriapodi* e *insetti*. Per noi sono particolarmente degni di menzione gli artropodi appartenenti ai tre ultimi sottotipi, inquantochè alcuni di essi sono dotati di potere patogeno, altri sono parassiti nel senso stretto della parola, altri infine possono costituire veicoli di malattie.

I. — Aracnidi e miriapodi.

Gli *aracnidi*, quali parassiti temporonei dell'uomo e degli animali, hanno molti rappresentanti nell'ordine degli *acari*.

Quest'ordine comprende molti sottordini, famiglie e generi, i cui rappresentanti interessano la patologia, anche perchè possono essere ospiti intermedi di bacteri, i quali provocano nei mammiferi e nell'uomo gravi infezioni.

1. *Vermiformi.* — Sono piccoli acari formati da un addome allungato con segmentazioni trasversali. Non hanno trachee. Arti di tre articoli.

Una sola famiglia ci interessa quella delle *Demodecidae*, con un sol genere; *acarus follicolorum*, o *demodex* (fig. 187) parassita comunissimo dell'uomo, che vive nelle ghiandole di Meibonio, ove, quando si trovi in grande quantità, può determinare una blefarite. Da alcuni si ritiene che esso possa costituire veicolo del bacillo della lebbra e possa rappresentare una causa concomitante negli epiteliomi del viso e della ghiandola mammaria.



Fig. 187. — *Acuras folliculorum* (da Küchenmeister); ing. 250.

2. *Astigmati.* — Acari molto piccoli, senza occhi e senza trachee. Alla famiglia *tyroglyphidae* appartengono il *t. farinae*, il *t. siro*, il *histiogaster entomaphagus spermaticus*, e il *nephaophagus sanguinarius*, che vivono nei cereali, nelle frutta secche, o in altre sostanze alimentari e sono stati descritti come parassiti dell'uomo.

3. *Sarcoptidi.* — Del *sarcoptes* o *acarus scabiei* si distinguono parecchie sottospecie a seconda dell'animale che lo ospita. Il *s. scabiei hominis* è l'agente causale della scabbia, la cui grande contagiosità è ben nota. Esso si vede appena ad occhio nudo, quando venga toltò dal cunicolo che si scava nell'epidermide. Le femmine sono più lunghe (0.27-0.45 mm.) e più larghe (0.20-0.35 mm.) dei maschi (fig. 188).

La femmina fecondata depone le uova negli strati profondi dell'epidermide.

Il contagio avviene specialmente di notte per opera delle femmin che, a differenza dei maschi, i quali muoiono dopo l'accoppiament sopravvivono e possono restare sulla biancheria dei letti, adoperat

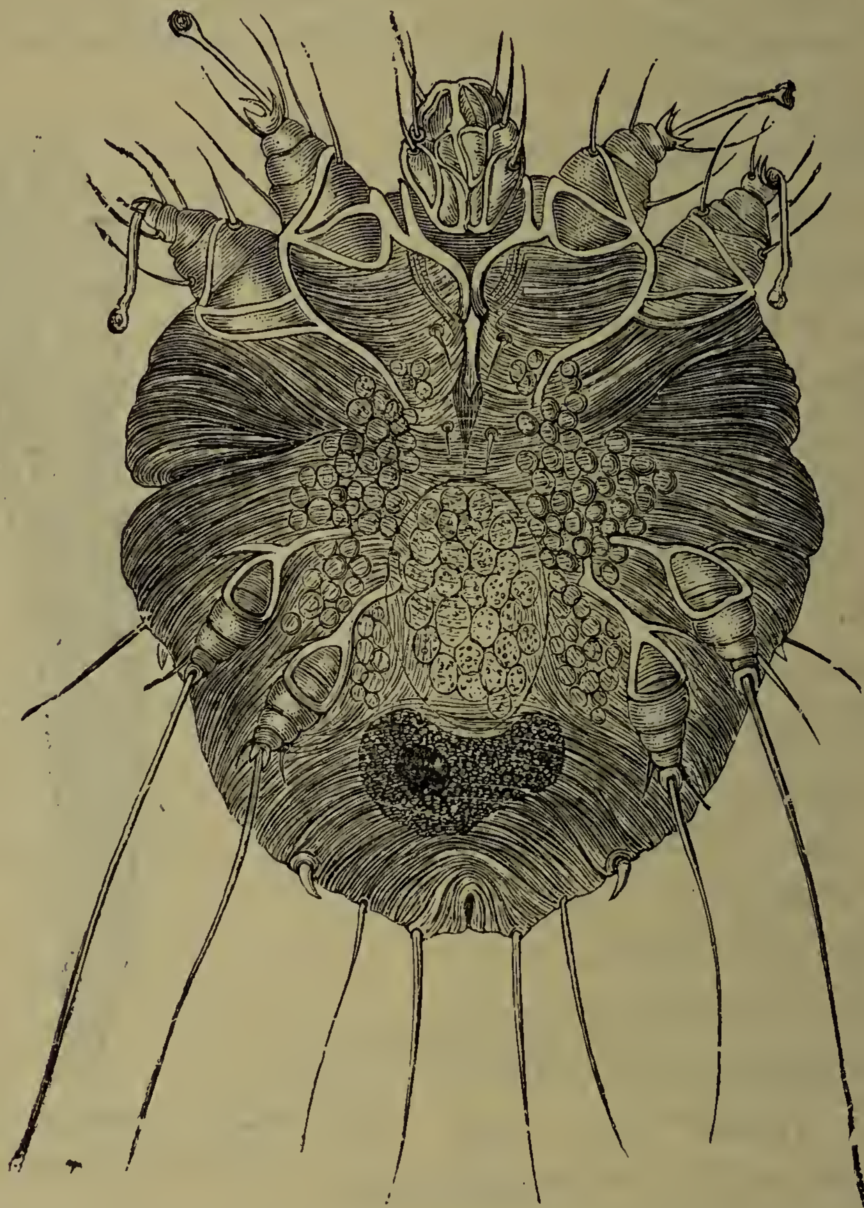


Fig. 188. — Femmina adulta dell'*Acaro della scabbia*, cogli organi genitali matur veduta dal lato dell'addome. Ingr. 300 volte. Da Kaposi.

da individui scabbiosi. Della scabbia è caratteristico il prurito che s manifesta 8-10 giorni dopo il contagio.

4. *Prostigmati*. — *a*) Famiglia dei *Trombididi*. Degno di nota i questa famiglia il *leptus autumnalis* (fig. 189) che colla sua puntur provoca nell'uomo l'eritema autunnale.

b) Famiglia degli *Eupopidi, tydeus molestus*. — Trasportato n Belgio col guano del Perù: colla sua puntura determina un dolo acuto seguito da eritema.

c) Famiglia dei *Tetranichidi*. — Gli acari che vi appartengon vivono sulle piante. Ricordiamo il *tetranycus molestissimus* dell'Americ del Sud e il *t. telarius* frequentissimo fra noi. Ambedue pungon 'uomo, provocando eritemi.

5. *Metastigmati.* — Questo sottordine si suddivide in due tribù: la *gamasoidea* e l'*ixodoidea;* ad esse appartengono alcune zecche, che trasmettono parassiti dell'uomo e degli animali domestici.

a) Famiglia degli *Argasidi.* — Meritevole di essere ricordato il genere *argas* di cui distinguiamo:

1.° L'*argas reflexus:* è l'acaro delle colombaie, la cui puntura produce nell'uomo eritema ed edema. È molto diffuso in Europa ed in America.

2.° L'*argas persicus* (v. fig. 145 a pag. 605) che inocula la *spirochaeta gallinarum* nei polli (v. pag. 625).



Fig. 189. — *Leptus autumnalis* (Larva di *trombidium*), visto dal ventre. Esistono solo tre paia di arti (da Berlese).

3.° L'*argas brumpti,* scoperto dal Brumpt nel paese dei Somali, che produce nell'uomo una puntura dolorosissima, i cui effetti perdurano a lungo.

Dobbiamo anche ricordare il genere *ornithodorus*, cui appartiene l'*ornithodorus moubata* (fig. 146 a pag. 605), che trasmette la *spirochaeta duttoni* agente causale della febbre ricorrente africana (*tick-fever*). Non è provato, come alcuni ritengono, che possa anche trasmettere il *trypanosoma gambiense* e la *filaria perstans.*

b) Famiglia degli *Ixodidi.* — *Ixodes ricinus.* Detto così perchè la femmina assomiglia ad un seme di ricino un poco schiacciato. È diffuso in tutti i paesi: è frequentissimo anche in Italia: vive parassitariamente in molti animali e trasmette la babesiosi bovina e canina (v. pag. 576 e seg. dove sono riprodotte le figure di alcuni ixodidi). Per maggiori particolari su questa famiglia e i generi che la compongono si consulti la *Parassitologia animale* del Carazzi.

6. *Miriapodi.* — Non sono veri parassiti dell'uomo, tuttavia si

possono trovare accidentalmente nelle fosse nasali e nel canale digerente. Così furono talvolta trovati il *geophilus carpophagus*, e l'*electricus*.

Gli *insetti* costituiscono un gruppo vastissimo, il quale comprende numerosissime specie fre le quali quelle parassite e trasmettitrici di malattie parassitarie appartengono a tre ordini; l'ordine degli *Emitteri*, degli *Afanitteri* e dei *Ditteri*.

Carazzi dà un elenco degli insetti parassiti dell'uomo trasmettitori di malattie parassitarie, che contiene 152 specie.

II. — Emitteri.

Fra gli *Emitteri* i più noti parassiti dell'uomo e di molti animali appartengono alla famiglia dei pidocchi (*peliculidae*), i quali, pungendo

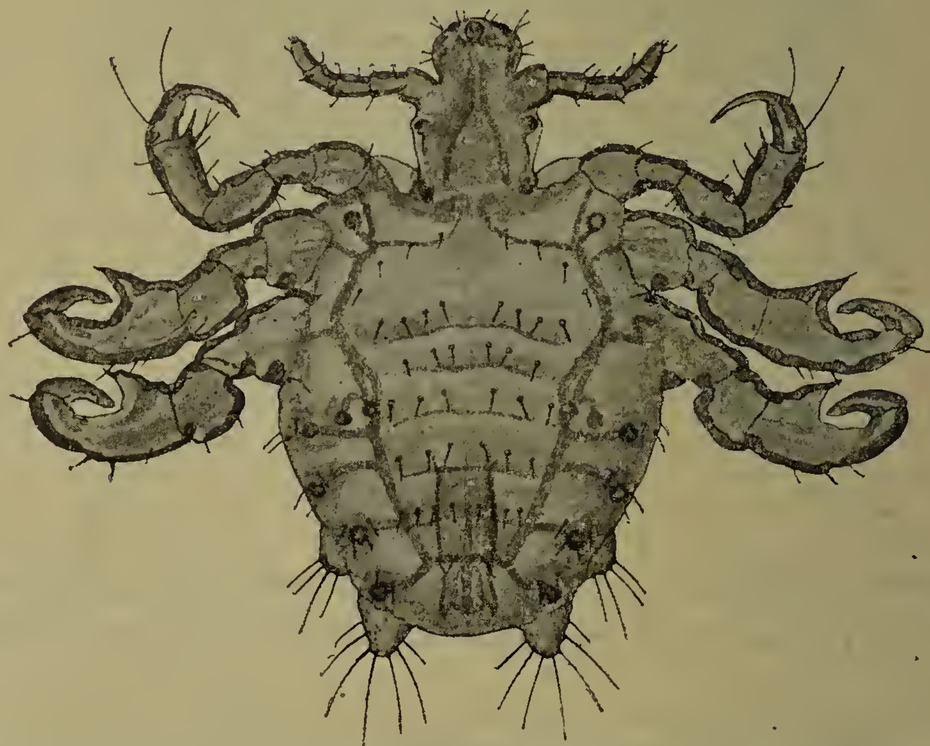


Fig. 190. — *Phthirius pubis*, ♀ ad., dal dorso (da Carazzi). × 22 d.

la pelle col rostro producono forte irritazione e pruritro molesto. Le soluzioni di continuo, provocate dal grattamento, possono costituire porte d'ingresso di germi infettanti.

Molte malattie possono essere trasmesse dai pidocchi e principalmente il tifo esantematico (pag. 666) e la febbre ricorrente.

Le uova, conosciute volgarmente col nome di *lendini*, sono aderenti ai peli dell'ospite. La famiglia *peliculidae* comprende tre generi: *pediculus*, *phtirius* e *haematopinus*.

Del genere *Pediculus* distinguiamo il *p. capitis*, di diffusione mondiale e che si nutre di sangue non meno di una volta ogni 24 ore e

il *p. corporis* o *vestimenti*, che vive sulla pelle dell'uomo solo quando si nutre: altrimenti sta nascosto sui vestiti.

Al genere *phthirius* appartiene il *phthirius pubis* (fig. 190), che vive sui peli del pube in ambo i sessi e può anche trovarsi su quelli dell'ascella e della barba. È stato affermato, senza che se ne sia potuto dare la dimostrazione, che esso possa trasmettere la tubercolosi.

I pediculidi appartenenti al genere *Haematopinus*, vivono sulle scimmie, sui cani, sui cavalli e sui topi e si considerano come trasmettitori di tripanosomiasi.

All'ordine degli emitteri appartiene anche la famiglia *Cimicidae*, che comprende il *cimex lectularius* fig. 191), cosmopolita delle regioni temperate, che vive nelle fessure delle pareti, dei soffitti, dei mobili ove depone le uova. Di notte le cimici escono da queste fessure e pungono di preferenza le parti scoperte dell'uomo, suggendone il sangue; indi si ritirano. Trasmettono le spirochete della febbre ricorrente e forse anche le leishmanie: possono anche trasmettere il bacillo della peste bubbonica (v. peste bubbonica).



Fig. 191. — *Cimex lectularius*, ♀ ad., dal ventre (da Carazzi). × 10 d.

Una specie molto vicina alla precedente e che vive nei tropici è la *cimex rotundatus*, indicata come trasmettitrice del *kala-azar*.

All'ordine degli *emitteri* appartiene anche la famiglia *Reduvidae* con la specie *conorhynus megistus* (v. a pag. 572, fig. 121) che è l'insetto trasmettitore del *schizotrypanum Cruzi*.

III. — Afanitteri.

L'ordine degli *Afanitteri* comprende il genere *pulex* di cui esistono numerose specie, caratterizzate da un enorme voracità, inquantochè continuano a succhiare il sangue anche dopo che ne sono piene, espellendo il superfluo per l'ano. Le specie che maggiormente interessa ricordare sono: la *pulex irritans*, trasmettitrice di malattie parassitarie, fra le quali la leishmaniosi infantile: la *pulex cheopis* (fig. 192)

che vive specialmente sui topi e che è il principale trasmettitore della peste da topo a topo e dal topo all'uomo: il *ctenocephalus canis* (fig. 122 e 123 a pag. 573), trasmettitore abituale del *kala-azar* nei cani e nell'uomo (Basile).

IV. — Ditteri.

L'ordine dei *Ditteri* comprende numerosi insetti parassiti e trasmettitori di malattie parassitarie. Le specie di quest'ordine più importanti per la patologia dell'uomo e degli animali sono le seguenti:

1.° Specie appartenenti alla famiglia *Oestridae* (*oestrus nasalis oestrus bovis, ovis*). Le larve, annidandosi sotto la pelle, o penetrando nella cavità della stessa (bocca, naso, condotto audutivo) e nello stomaco dànno luogo a disturbi conosciuti sotto il nome generico di *miasi*, che a seconda della localizzazione si distingue in *miasi cuticulare*, *cavicola* e *gastricola*.

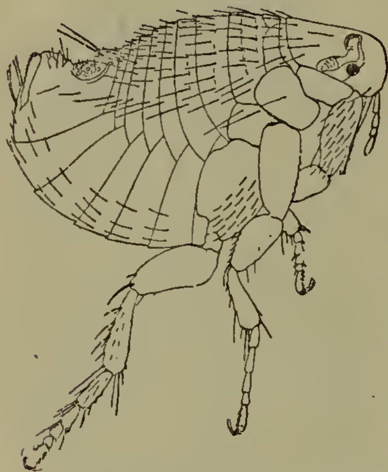


Fig. 192. — *Pulex cheopis* (da Manson). × 10 d.

2.° Specie appartenente alla famiglia *Tabanidae;* vivono nei boschi e nei pascoli. Pungono specialmente nelle ore più calde e possono essere dannose all'uomo in quanto possono essere trasmettitori di agenti infettanti (tripanosomi).

3.° Il gruppo delle *Muscidae*;

a) Piophila casei. — Questa mosca depone le uova sul formaggio. Le ben note larve, che scattano come molle ripiegate, ingerite in grande quantità, possono dar luogo a coliche violente.

b) Sarcophaga carnaria. — Depone le larve sulle sostanze organiche in putrefazione: talvolta esse si trovano sulle piaghe e nelle cavità nasali.

c) Musca domestica. — Depone le uova nel terreno umido, specialmente là dove si trovano sostanze organiche in putrefazione. Quivi si sviluppano le larve. Le forme adulte si procurano l'alimento ovunque esista sostanza organica. Questi insetti, pel fatto del depositarsi sulle materie escrementizie che eventualmente possono contenere i bacilli dei tifo, i vibrioni del colera, ecc., rappresentano i mezzi propagatori di detti germi patogeni e ciò, sia perchè questi

germi, aderendo alle zampe e a tutte le parti del corpo dell'insetto, vengono deposti sugli alimenti dell'uomo, sia perchè essi possono venire introdotti nell'apparato digerente della mosca e venire poscia espulsi colla defecazione.

d) Musca luteola. — Vive nel Congo. Le larve, penetrando nelle cavità nasali e nel condotto auditivo esterno, si fanno strada nelle mucose, dando dolori insopportabili.

e) Stomoxys calcitrans. — Richiama ogni giorno più l'attenzione degli studiosi come trasmettitrice di malattie parassitarie (tripanosomiasi).

f. Calliphora vomitaria. — È la mosca della carne, sulla quale la femmina depone lo uova. Le larve si nutrono con la carne che va in putrefazione. È causa talora di miasi.

g) Glossina. — Queste mosche vivono in Africa ed in Arabia in generale vicino ai corsi d'acqua, ove aspettano che gli animali si rechino a bere per pungerli. Sono voracissime e per lo più pungono soltanto di giorno. In Africa sono generalmente conosciute col nome *tse-tse* e sono molto temute, in quanto che colla loro puntura trasmettono all'uomo la malattia del sonno e agli animali domestici le più gravi tripanosomiasi. Le specie principali di questo genere sono: la *glossina palpalis*, la *g. morsitans* e la *g. longipennis* (vedi a pag. 565 e seg.).

4.° *Culicidae.* — La più importante famiglia di questo gruppo di insetti (*Ditteri nematoceri*) è quella delle *Culicidae*, comprendente le *anophelinae* e le *culicinae*, le *chironomidae*, le *psycodidae*, le *blepharoceridae*, le *simulidae*, ditteri che volgarmente sono detti «*zanzare*» e nei quali la femmina è ematofaga.

Fra le specie costituenti questa famiglia vi sono un gran numero di trasmettitori di malattie parassitarie all'uomo e agli animali domestici. Citiamo i principali:

1.° *Anopheles maculipennis o claviger.* — Molto diffusa, specie nei climi temperati. È uno dei principali trasmettitori della malaria umana in Europa, sulle coste mediterranee dell'Africa e dell'America del Nord (vedi *Malaria* a pag. 579 e seg.).

2.° *Anopheles superpictus.* — Oltre al paludismo trasmette anche la filaria del cane (*filaria immitis*).

3.° *Anopheles bifurcatus.* — È più piccolo dell'*a. claviger.* Non ha macchie sulle ali. Trasmette la malaria.

4.° *Myzomyia funesta.* — Molto piccola, lunga 3-4 mm. Ali macchiate. Trasmette in Africa la malaria.

5.° *Pyretophodus costalis.* — Piccola, con macchie sulle ali. Trasmette la malaria e la filariosi.

6.° *Anopheles pseudo-pictus.* — Lunga 9-10 mm. Trasmette la malaria.

7.° *Culex pipiens.* — È la comune zanzara grigia, molto diffusa in Europa, nell'Asia e nell'America del Nord. Trasmette all'uomo la filariosi e forse la febbre mediterranea; agli uccelli la malaria.

8.° *Culex fatigans.* — Di colore bruno, diffusa nei paesi tropicali. Trasmette la filariosi e il dengue.

9.° *Stegomyia fasciata o calopus.* — Trasmette oltre che la filaria, anche l'agente specifico della febbre gialla. Vive nelle regioni umide tropicali o subtropicali.

10.° *Phlebothomus papatasii.* — È di colore chiaro, lungo 12 mm. La sua puntura è dolorosa. Trasmette la febbre da pappataci. È comune in Bosnia, in Erzegovina, in Dalmazia e anche in Italia.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

Vedi le opere citate a pag. 706.

NEVEU-LEMAIRE, *Parasitologie humaine,* Paris 1908.

GUIART, *Le parasites inoculateurs des maladies,* Paris 1911.

CARAZZI, *Parassitologia animale,* Milano 1914.

LUSTIG, *Malattie infettive,* ecc., vol. II, Milano 1915.

PARTE IV.

PATOLOGIA CELLULARE

CAPITOLO I.

Considerazioni generali sulla costituzione delle cellule.

La *patologia cellulare* o *citologia patologica*, sino dai tempi di Virchow, è stata considerata come la base di tutte le nostre conoscenze sui fenomeni morbosi elementari. Invero fu il Virchow che per primo stabilì la dottrina, che la ragione d'ogni alterazione funzionale degli organismi fosse da cercarsi nella intima struttura delle loro cellule, e che il microscopio, saggiamente adoperato, col sussidio di tutti i mezzi della tecnica citologica, delle reazioni microchimiche, degli apparecchi fisici speciali, che ad esso si possono collegare, valesse sempre a svelarci i cambiamenti morfologici e chimici, che determinano e accompagnano le deviazioni morbose delle funzioni, o che da esse deviazioni dipendono.

La patologia cellulare del Virchow iniziò veramente un'êra nuova nella patologia, e i suoi studi geniali e quelli dei suoi numerosi seguaci, restano ancora, con poche modificazioni, a formare un patrimonio prezioso per la nostra scienza.

Nelle alterazioni più minute e delicate, che mostrano gli elementi dei tessuti alterati, si riconobbero subito due tipi assolutamente diversi tra loro. Si comprese subito che alcune di queste alterazioni dipendono da anomalie o da esagerazioni dei processi fondamentali della vita, cioè della attività formatrice, della capacità riproduttiva, dei movimenti delle cellule, e queste alterazioni furono distinte col nome di *progressive;* altre invece consistono in un deperimento delle cellule, che può giungere fino alla morte di esse, e queste furono chiamate *alterazioni regressive.* Tanto nell'uno che nell'altro caso, alle modificazioni di forma

si possono aggiungere cambiamenti chimici del protoplasma, di cui i costituenti si trasformano in altre sostanze, che sono così anomale o per la sede o per la loro natura.

Lo scopo dunque della patologia cellulare è il riconoscimento e lo studio di queste alterazioni, mettendo in uso a tal fine tutti i più delicati metodi di indagine microscopica. Si vede bene, come non si possano intraprendere tali ricerche senza una perfetta conoscenza dell'istologia e della citologia normale, in tutte le loro minute particolarità.

Noi non possiamo però dilungarci su tali argomenti e ci limitiamo soltanto a riassumerne poche nozioni nelle pagine seguenti.

I. — La costituzione chimica delle cellule in condizioni normali e patologiche.

Componenti chimici delle cellule e delle sostanze intercellulari. — Nei tessuti normali e patologici si trovano sostanze molteplici e diverse, di cui alcune fanno parte integrale dei protoplasmi, altre si trovano negli elementi intracellulari e di sostegno, altre infine si trovano come materiali di riserva, o come prodotti di infiltrazioni o di degenerazioni. Elenchiamo semplicemente le principali sostanze, di cui la presenza ci è stata rilevata da analisi chimiche o microchimiche:

a) Sostanze proteiche. — Proteine, nucleoproteidi, nucleoistoni e glicoproteidi.

b) Derivati proteici. — Collageno, elastina, cheratina, scheletina, sostanze amiloide.

c) Grassi. — Acidi grassi, grassi neutri (eteri glicerici), eteri colesterinici.

d) Lipoidi. — Lecitidi e altri fosfatidi, cerebrosidi, colesterina.

e) Pigmenti. — Melanina, liprocromi, pigmenti ematici, pigmenti biliari.

f) Idrati di carbonio. — Glucosio e glicogeno.

g) Sali minerali. — Cloruri, solfati, carbonati di sodio, di potassio, di calcio e di magnesio.

h) Acqua. — È contenuta nel protoplasma in media in ragione del 75 % ed è legata alle sostanze proteiche e ai lipoidi. Le cellule giovani, in attivo accrescimento, ne contengono una maggiore quantità. La parte preponderante dell'acqua intracellulare si sottrae ai nostri mezzi di osservazione microscopica, essendo un costituente integrante della sostanza vivente, che non può esser separato da quest'ultima senza la sua distruzione.

I colloidi intracellulari hanno la proprietà di combinarsi con una quantità d'acqua, che in determinate condizioni può essere assai notevole: le variazioni nelle quantità d'acqua intracellulare possono adunque oscillare entro limiti assai estesi.

Quando il protoplasma è saturato di acqua, questa si raccoglie in vacuoli e forma il succo cellulare libero, che deve esser ben distinto da quello legato al protoplasma.

II. — Elementi morfologici delle cellule.

1. *Citoplasma.* — Il problema della costituzione morfologica del

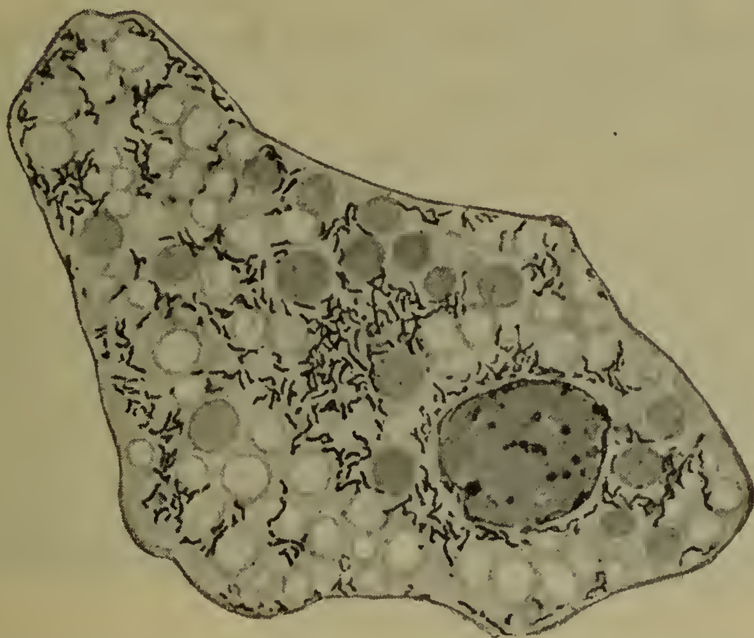


Fig. 193. — Cellula del fegato di *geotriton fuscus* con condriosomi e goccie di grasso; queste sono in parte disciolte e in luogo di esse appaiono vacuoli.

citoplasma fu per lunghi anni oggetto di infinite discussioni; noi riassumeremo quanto più brevemente è possibile i risultati più recenti, rimandando per ulteriori particolari ai libri di Citologia.

La struttura del citoplasma varia grandemente a seconda che esso appartiene a cellule sessuali o somatiche, a seconda che contiene o no sostanze di riserva (*paraplasma*) e sopratutto per trasformazioni alle quali va incontro durante la differenziazione, per poter esplicare la sua funzione specifica.

Ricerche recenti si rivolsero allo studio di cellule viventi, nelle quali il problema era semplificato per l'assenza di strutture specifiche; e questo fu possibile in cellule coltivate in vitro, col metodo di Harrison (vedi più oltre), le quali distendendosi talora in lamine tenuissime e trasparenti, possono essere studiate a lungo al microscopio coi più forti ingrandimenti e senza che la loro vitalità sia compromessa

(W. e M. Lewis, G. Levi), purchè siano mantenute alla temperatura di 37°.

Anche le ricerche di Chambers col nuovo metodo della microdissezione, nonchè quelle di Maximow e di Pensa su cellule vegetali viventi, quelle di Gaidukow coll'ultramicroscopio, contribuirono alla soluzione del problema; e quel che più importa tutti questi dati armonizzano pienamente coi più attendibili risultati degli ultimi anni, ottenuti con metodi istologici.

Da queste ricerche emerge, che il citoplasma è in tutte le cellule animali e vegetali un colloide, il quale all'osservazione microscopica ordinaria appare omogeneo, e contiene parti colloidali in una fase più densa, i *condriosomi.* Il citoplasma può, a seconda dei casi, essere fluido o gelificato ed in una stessa cellula si può assistere ad un mutamento di fase. Se è fluido, i condriosomi sono mobili, quando il colloide omogeneo gelifica, i movimenti dei condriosomi si arrestano.

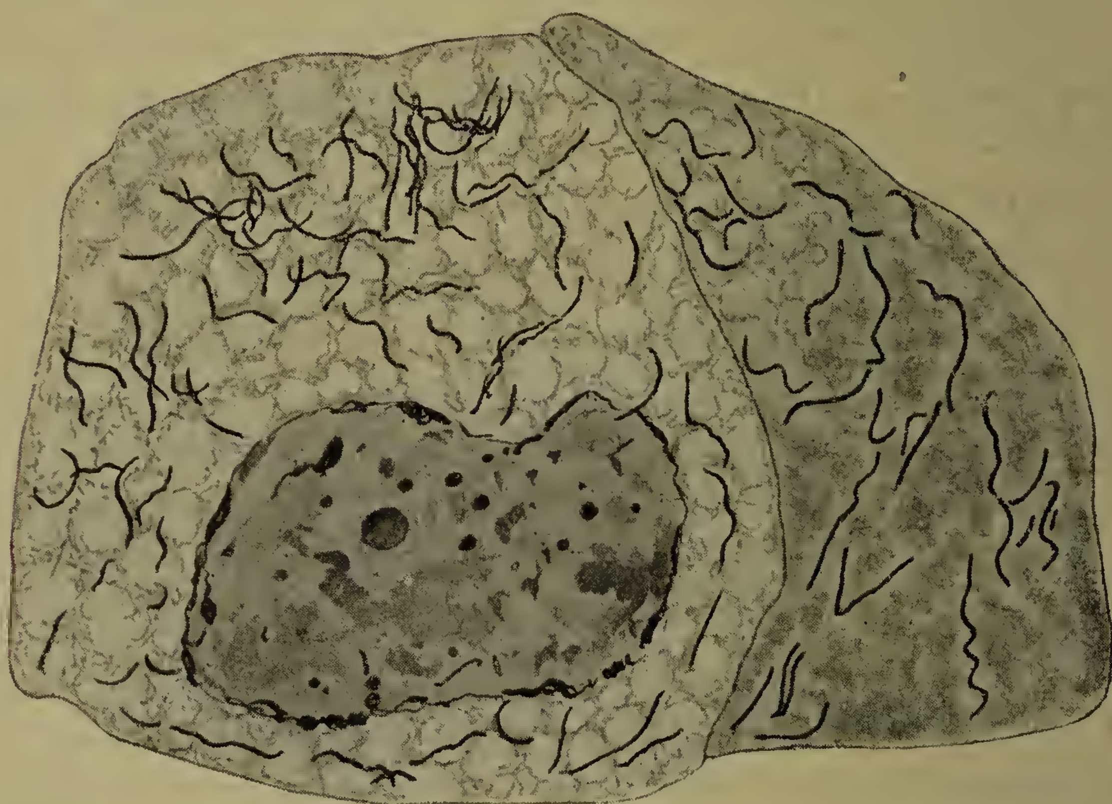


Fig. 194. — Cellule dell'interrenale di *geotriton fuscus* con condriosomi.

Il colloide omogeneo, che costituisce la parte fondamentale del citoplasma è sensibilissimo agli agenti fisici e chimici; questo ci spiega perchè di rado sia possibile di conservarlo nella sua integrità coi fissatori istologici; in presenza di alcool, di sali di cromo, di bicloruro di mercurio precipita in forma di coaguli grossolani, di reticoli o di minute granulazioni. Questo spiega la variabilità delle immagini dei preparati fissati, alcune delle quali, considerate in passato come tipiche per il protoplasma, sono certamente artificiali.

I condriosomi nelle cellule viventi sono dotati di proprietà assai caratteristiche; sono refrangenti, e si possono tingere con alcune sostanze coloranti (bleu pirrolo, verde Janus) senza che per qualche tempo la vitalità della cellula sia compromessa. In quanto alla loro costituzione chimica è riconosciuto, che entrano a far parte di essi fosfatidi e altri lipoidi da una parte, e proteine dall'altra, sostanze unite fra loro con legami fisico-chimici speciali *(complessi lipoproteici)*. Si conservano nella loro integrità solamente se la cellula fu trattata con sali di cromo o con acido osmico.

Essi sono un attributo costante di qualsiasi protoplasma vivente; non vi è esempio di citoplasma senza condriosomi; la varietà di forma più frequente colla quale appaiono è di filamenti, ma non è rara la forma di granuli, di corti bastoncini, ecc.; in una stessa cellula la loro forma varia a breve distanza di tempo: lunghi filamenti si dissociano in segmenti più corti; oppure un filamento, entro pochi minuti, si accorcia e si ispessisce; e rispettivamente un granulo va incontro ad una trasformazione inversa.

Nelle cellule somatiche sono quasi sempre in forma di filamenti, negli ovociti invece sono in forma di granuli, i quali però, per i caratteri fisici e microchimici, differiscono dalle granulazioni di altra natura, contenute nel citoplasma. Spesso i condriosomi si comportano tatticamente durante la mitosi e talora sembrano dividersi trasversalmente nella telofase; altre volte si ripartiscono in egual misura nelle due cellule figlie.

In quanto ai rapporti vicendevoli fra i due costituenti del citoplasma, e cioè parte fondamentale omogenea e condriosomi, tutto lascia supporre che avvenga un continuo scambio di sostanze fra l'una e gli altri.

Oltre a questi costituenti costanti e tipici per il citoplasma, ve ne sono altri che appaiono transitoriamente, oppure sono un'attributo di singoli tipi cellulari.

a) I *centrioli*, corpicciuoli piccolissimi, dotati di spiccata affinità per alcuni colori, i quali hanno una parte essenziale durante il processo di cariocinesi, e forse in tutti i fenomeni dinamici del citoplasma. Furono dimostrati anche in moltissime cellule in riposo, ma durante singole fasi della vita della cellula possono scomparire.

Sono circondati da una sostanza omogenea, più o meno nettamente delimitata dal restante citoplasma, che fu designata con denominazioni svariate: *centrosfera*, *arcoplasma*, *idiozoma* (nelle cellule sessuali).

Quando la centrosfera è più nettamente delimitata, può essere circondata da speciali filamenti, i *dittosomi* di Perroncito, talora anastomizzati a reticolo (*apparato reticolare* di Golgi).

Dalle ricerche di Perroncito, confermate da Deineke, si rileva che in singoli casi, quando, durante la mitosi, la centrosfera scompare, i dittosomi diventano indipendenti e si mantengono sin nella telofase.

Durante la profase della mitosi, la centrosfera cresce di grandezza, verosimilmente per accumulo di liquido, che vi accorre dalla periferia del citoplasma, e da essa si dipartono raggi, che talora si spingono sin verso la periferia della cellula (*radiazioni dell'aster*).

Dalle ricerche di Chambers su uova di echini viventi risulterebbe, che i raggi dell'aster sono sottili canali, scavati nel citoplasma gelificato, percorsi da correnti di liquido, dirette dalla periferia verso la centrosfera.

b) Granuli di secreto; di volume e di proprietà variabilissime: *granuli di zimogeno* nelle cellule pancreatiche, *granuli di mucinogeno* nelle mucipare, *granuli di pigmento*, ecc.

c) Sostanze di riserva immagazzinate nelle cellule; granuli di amido, gocciole di grasso, sfere di deutoplasma.

d) Elementi inglobati per fagocitosi (polveri inerti, cristalli, bacteri, residui di altre cellule distrutte).

e) Prodotti di infiltrazione cellulare (goccie di grasso, pigmenti, glicogeno, cristalli minerali).

f) Prodotti di parziali metamorfosi cellulari (goccie ialine, corpi amiloidi di Stilling).

g) Elementi viventi, introdottisi in certe cellule, per una speciale attività propria (parassiti del genere dei plasmodi e degli sporozoi, leucociti).

2. *Nucleo.* — Prende una parte importantissima nei fenomeni di riproduzione cellulare e non è escluso che sia destinato anche ad altre funzioni.

Può avere sede centrale od eccentrica, specialmente quando il corpo cellulare è occupato dai prodotti della differenziazione del citoplasma, come nelle fibre muscolari striate, oppure dai prodotti di secreto od infine da sostanze infiltrate (cellule adipose).

Può avere forma sferica, od irregolarissima: a ferro di cavallo, a biscotto, ramificata.

In linea generale vi è un rapporto fra la grandezza del nucleo e quello del corpo cellulare; e, secondo la legge di Boveri, la grandezza del nucleo è a sua volta l'esponente della quantità della *cromatina nucleare*, e più precisamente del numero dei cromosomi.

Ma può accadere che, in particolari condizioni, per aumento delle sostanze di riserva intracellulari, o dei prodotti di differenziazione del citoplasma, la correlazione nucleo-plasmatica si turbi in favore del

citoplama. E d'altra parte, in singole fasi della vita della cellula, come durante l'*intercinesi*, il nucleo può crescere a spese del citoplasma; ma, alla fine del processo mitotico, la correlazione originaria nucleoplasmatica si ristabilisce.

Riguardo alla struttura del nucleo in riposo le nostre nozioni, nonostante le innumerevoli ricerche su quest'argomento, sono assai imperfette. Sebbene molti e validi argomenti lascino supporre una continuità dei *cromosomi* durante tutta la vita della cellula, è innegabile che le strutture, rilevabili nei preparati fissati di nuclei in riposo, non trovano sempre il loro riscontro nel vivente. Dalle ricerche di Teiljesniczky, di Della Valle e di altri risulta, che, almeno in molti casi, il contenuto nucleare è un gel omogeneo, otticamente vuoto all'osservazione ultramicroscopica, nel quale talora sono incluse delle masse colorabili, più dense, i *nucleoli nucleinici*, e meno costantemente altri nucleoli acidofili. In qual modo, a spese di questa sostanza omogenea ed a spese dei nucleoli si costituiscano i cromosomi, in numero costante per ciascuna specie animale, è un problema che attende la sua soluzione.

Ma d'altra parte, non è escluso che, anche nei casi di apparente scomparsa dei cromosomi, rimanga, durante l'intercinesi, il substrato acromatico dei medesimi, invisibile coi mezzi attuali, intorno al quale la cromatina diffusa si concentra nella profasi.

Per le affinità microchimiche dei costituenti cellulari rimandiamo ai trattati di Tecnica istologica.

III. — Gli stimoli ed i loro effetti sulle cellule.

Tutte le alterazioni funzionali delle cellule si debbono considerare come la conseguenza di cambiamenti nel *metabolismo* del protoplasma, poichè dalle reazioni chimiche metaboliche dipende non solo lo sviluppo delle energie attuali, che forma l'essenza delle funzioni cellulari, ma anche la formazione e il consumo della sostanza vivente. In altre parole ogni alterazione cellulare (che non sia provocata da energici fattori chimici o fisici) ha per causa una anomalia metabolica.

Ora il metabolismo cellulare, sebbene si svolga con un ritmo proprio ed autonomo, è sempre sotto l'influenza di azioni esteriori, cioè di *stimoli* che si esercitano sulla sostanza vivente.

La così detta *teoria degli stimoli* dovrebbe quindi formare la base di ogni trattazione di fisiologia e di patologia cellulare, ma noi, per ragioni di brevità, dovremo limitarci alle poche nozioni generali seguenti.

Per *stimolo* si intende una variazione nella intensità dei fenomeni, che avvengono nell'ambiente di una cellula, a partire da quel grado di intensità, in cui la cellula stessa godeva di un perfetto equilibrio metabolico; talvolta uno stimolo consiste nella comparsa di un elemento nuovo, che non entrava nelle condizioni dell'equilibrio fisiologico.

Gli stimoli possono essere *assimilativi* (o *formativi*) e provocare un aumento della sostanza vivente, o *disassimilatori*, o capaci di promuovere l'anabolismo e la esplosione delle energie immagazzinate nelle cellule, e la disintegrazione o consumo della sostanza vivente.

A seconda della intensità degli stimoli si producono ora reazioni *attive,* ora fenomeni di *paralisi;* quando poi uno stimolo sorpassa certi limiti si ha la *morte* del protoplasma.

Sovra una determinata specie di cellule, stimoli differenti, di conveniente intensità, provocano una identica reazione. Così, per esempio, stimoli di diversa natura, che agiscano su fibre muscolari, producono sempre la contrazione di queste; stimoli che agiscano su cellule secretorie, vi producono l'intensificarsi o il ripetersi affrettato degli atti secernenti. Questo principio, che fu formulato da Giovanni Müller, è ben comprensibile, se si pensa che la reazione di una cellula di fronte ad uno stimolo dipende dalla sua costituzione specifica, cioè dalla struttura che imprime ad essa un'impronta morfologica tipica in ciascun caso; così si spiega come in una fibra muscolare striata stimoli diversi determino sempre la contrazione degli organuli elementari specifici della fibra, cioè delle miofibrille; la reazione di una cellula di fronte ad uno stimolo dipende adunque da fattori insiti alla cellula, dal modo con cui essa è costituita, per le trasformazioni delle sostanze e delle energie, alle quali la cellula stessa è destinata.

Come corollario di questo principio, si vede subito, che, date varie specie di cellule, uno stesso stimolo, che agisca su di esse, con la stessa intensità, può avere per risultato differenti reazioni.

Non è possibile di stabilire in un modo generale, quando uno stimolo, per variare di intensità, perda il carattere di stimolo fisiologico, e divenga causa di alterazioni morbose. Però questa determinazione può farsi in molti casi particolari, tenendo conto della natura degli stimoli e delle cellule, su cui esse agiscono. Inoltre vi è da considerare il fatto, che uno stimolo di data intensità può spingere certe cellule ad una reazione, che nulla ha di patologico per la cellula stessa, ma che può aver conseguenze funeste per l' organismo, a cui tali cellule appartengono.

A seconda della diversa specie di cellule, su cui uno stimolo di data intensità agisce, si può avere come risultato, che alcuna di queste

cellule rispondono a tale stimolo con reazioni, che non si allontanano di troppo dalla norma fisiologica, mentre in altre tale stimolo provoca stati di paresi od anche alterazioni funzionali o strutturali di carattere assolutamente patologico.

Per questa considerazione si comprende, come certi fenomeni morbosi, che si verificano in un organo, composto di varie specie di cellule, assumano un aspetto assai complicato, dovendosi tali processi morbosi in parte a fenomeni attivi e formativi, che si svolgono su talune specie di cellule, in parte a fatti di paralisi, accompagnati da alterazioni degenerative, che avvengono in altre specie di cellule. Una sostanza tossica, p. es., che agisca su di un organo parenchimale, può stimolare gli elementi connettivali di esso a fenomeni attivi, di moto e di proliferazione, ed avere invece un influenza paralizzante e degenerativa sugli elementi epiteliali. Dall'insieme di questi fatti seguono alterazioni funzionali e istologiche particolarissime, che saranno prese in considerazione in altra parte di questo trattato (vedi vol. II: *Infiammazione*).

Per la classificazione degli stimoli possiamo ricavare un criterio dalla definizione di questa parola, definizione che, come abbiamo detto, può generalizzarsi anche in casi, in cui lo stimolo corrisponda alla comparsa di un elemento, che non fa parte dell'ambiente normale di una cellula.

Siccome i fenomeni si possono classificare a seconda delle varie forme di energia a cui essi si riferiscono, così possiamo ritenere questo criterio anche per il caso, in cui questi fenomeni assumano il valore di stimoli. E quindi, tenendo conto delle varie forme di energia, secondo la distinzione di Maxwell, possiamo dividere gli stimoli in:

stimoli che consistono in variazioni della energia di gravitazione;
stimoli meccanici;
stimoli che dipendono da azioni molecolari;
stimoli termici;
stimoli fotici o luminosi;
stimoli elettrici;
stimoli chimici.

Finalmente vi è un'altra categoria di stimoli, i quali consistono in azioni che le cellule viventi esercitano le une sulle altre. Questi stimoli, che possono essere chiamati *vitali*, hanno una grande importanza, anzi si può dire che predominano nello svolgersi delle varie funzionalità di metazoi.

L'influenza di questi stimoli si manifesta anzitutto durante lo sviluppo ontogenetico, specialmente durante il periodo dello sviluppo

correlativo (2.° periodo di Roux). Uno dei più chiari esempi di sviluppo correlativo ci è offerto dallo sviluppo del cristallino in embrioni di anfibî; in molte specie quest'organo si differenzia dall'ectoderma, solamente quando la vescicola oculare primitiva arriva in contatto con quest'ultimo; e d'altra parte, se si trapianta la vescicola oculare in altra sede, la sua presenza stimola in qualsiasi epitelio la differenziazione del cristallino, purchè si abbia il contatto fra vescicola oculare ed epitelio (W. Lewis).

Anche nell'organismo a completo sviluppo l'influenza di questi stimoli, che definiremo come vitali, è grandissima. Come esempio ricorderemo gli stimoli nervosi che, partendo dai centri e propagandosi per i nervi, giungono alle cellule di differenti organi e vi provocano reazioni di varia intensità e fenomeni di inibizione. Non è nostro còmpito di occuparci di questi stimoli, lo studio dei quali appartiene esclusivamente alla fisiologia.

1.° *Stimoli di gravitazione.* — È certo che la forza di gravità influisce assai sopra alcune manifestazioni vitali delle piante, e in ispecie sulla misura e sulla direzione del loro accrescimento (*geotropismo*). Questi stimoli non hanno però importanza in patologia.

2.° *Stimoli meccanici.* — Azioni meccaniche, consistenti in urti più o meno violenti ed improvvisi, in sfregamenti, in vibrazioni ritmicamente ripetute, provocano in tutte le cellule animali reazioni, spesso assai vivaci.

Nelle mucose si ha subito ipersecrezione di muco per parte delle cellule caliciformi; negli epiteli vibratili si ha aumento dei moti delle ciglia, i quali moti, se si tratta, per esempio, di corpuscoli che si siano introdotti nelle vie respiratorie, tendono ad allontanare questi corpuscoli. Nello stesso tempo si possono avere dilatazioni dei vasi (per paralisi della loro tonaca muscolare), trasudazione di siero, migrazione di leucociti, insomma tutta la fenomenologia di un processo infiammatorio.

3.° *Stimoli dipendenti da azioni molecolari.* — Fra questi stimoli gli unici, di cui si conosca in parte l'influenza sulle cellule, sono quelli che consistono in variazioni della pressione osmotica, nei liquidi che circondano le cellule stesse.

Tali variazioni inducono cambiamenti nella struttura del protoplasma, degenerazione vacuolare ed idropica. In gradi più lievi, le variazioni osmotiche producono eccitazioni motorie nelle cellule mobili (*tonotassi*). Nelle colture in vitro le soluzioni ipotoniche attivano grandemente la proliferazione cellulare.

4.° *Stimoli termici.* — Su questo argomento le ricerche sono più

numerose e conclusive. I limiti, entro cui possono variare le temperature pur rimanendo le cellule in condizioni normali, sono assai ristretti per cellule appartenenti e certi organismi (animali *omeotermi*), mentre per gli altri (animali *poichilotermi*) tali limiti sono abbastanza ampi. In ogni modo è certo, che gli abbassamenti o gli innalzamenti della temperatura, intorno a quel punto che rappresenta un *optimum* per la vita di ogni cellula, costituiscono degli stimoli per la sostanza vivente, e vi inducono fenomeni di inibizione o di eccitazione e stati di paralisi.

Si ha così la *rigidità per calore* o *per freddo:* alla prima poi sussegue la coagulazione delle sostanze protéiche, accompagnata da modificazioni morfologiche considerevoli.

5.° *Stimoli fotici.* — La luce ha una grandissima infiueuza sulle funzioni cellulari. Col nome di *eliotropismo* o *fototassi* si intende la eccitazione delle cellule a fenomeni d'accrescimento o di moto.

La luce solare, nelle cellule degli animali superiori, non esercita mai un'azione dannosa. Invece i raggi ultravioletti, i raggi di Röntgen, i raggi emanati dal radio hanno un'azione deleteria sulle cellule e vi producono degenerazioni e necrosi.

Questa azione (come si è detto a pag. 63) ha come un effetto specifico sulle cellule sessuali e sulle cellule di tumori maligni. Singolare è l'azione esercitata dalle sostanze radioattive (sali di radio, mesotorio) sulle cellule sessuali mature di echinodermi e di anfibî, quale appare dalle ricerche di Oskar Hertwig e dei suoi allievi. Se l'esposizione degli spermatozoi e delle uova di fronte a quelle sostanze fu breve, questi elementi non presentano modificazioni visibili al microscopio e la fecondazione si compie normalmente, ma lo sviluppo dell'uovo prima o poi diviene anormale e finisce coll'arrestarsi dopo un periodo che va da due giorni a parecchie settimane; e tale arresto, avviene tanto più tardi, quanto più breve fu il periodo di irradiazione. Hertwig definisce tale fenomeno come un'unione disarmonica dell'idioplasma maschile e femminile paragonabile, a quella che si verifica nell'ibridismo.

Se poi gli spermatozoi furono irradiati più intensamente, neppure in questo caso vengono uccisi e perciò sono in grado di penetrare nell'interno dell'uovo, e di stimolarne lo sviluppo; ma il pronucleo maschile si rivela impotente ad unirsi al pronucleo femminile; in breve lo spermatozoo irradiato dà bensì l'impulso alla segmentazione, ma non è in grado di fornire il componente maschile all'uovo il quale si segmenta; ma è equivalente ad un uovo partenogenetico, con un numero di cromosomi ridotto alla metà.

6.° *Stimoli elettrici.* — L'azione di questi stimoli è stata molto studiata in fisiologia, specialmente per riguardo agli apparecchi nervosi e muscolari degli organismi superiori, ma noi non possiamo entrare in tali questioni, che sono di assoluta spettanza dei fisiologici.

È certo che le correnti indotte e galvaniche hanno in genere una influenza sul metabolismo di tutte le cellule, sulle loro attitudini secretorie, sulla loro facoltà riproduttiva e finalmente sulla loro capacità di movimenti.

Riguardo al metabolismo ed alla nutrizione delle cellule, possiamo dire che deboli correnti faradiche esercitano un'influenza favorevole e stimolano tali processi; tantochè l'applicazione di dette correnti può essere utile per impedire fatti di atrofia, che vadano svolgendosi in un organo.

7.° *Stimoli chimici.* — Il protoplasma vivente è sensibilissimo ai cambiamenti nella composizione chimica dei liquidi, da cui è circondato, e per questo tali variazioni hanno una importanza essenziale nella biologia delle cellule.

Perfino il fenomeno dello sviluppo dell'uovo potè esser determinato, anzichè dall'entrata dello spermatozoo, da variazioni nella composizione chimica del mezzo; alludiamo agli esperimenti classici di Loeb sulla partenogenesi sperimentale di uova di echinodermi, proseguite da Délage, ed a quelle di Bataillon su uova di anfibî. In uova di echini, trattate con varie sostanze (cloruro di magnesio, azione combinata del tannino e dell'ammoniaca, di acidi grassi e soluzioni ipertoniche, ecc.), si determina un processo di segmentazione tipico, che conduce alla costituzione di una larva ed anche di un'organismo completo.

Nei tessuti di organismi adulti le modificazioni dell'ambiente chimico delle cellule possono riferirsi soltanto alle quantità delle sostanze, che normalmente vi si trovano, cioè si hanno allora in questo ambiente variazioni quantitative e non qualitative; dall'altra si hanno variazioni qualitative, che consistono nella comparsa, nei liquidi intercellulari, di sostanze assolutamente estranee al normale metabolismo cellulare. Alcune di queste agiscono come veleni, ma di ciò abbiamo già trattato nella parte II (v. pag. 69 e seg).

Le sostanze, che normalmente costituiscono gli ambienti fisiologici, in cui le varie cellule si trovano, possono dividersi in tre categorie, per riguardo al loro modo di comportarsi di fronte al metabolismo delle cellule stesse.

Da una parte si hanno sostanze indifferenti (acqua, Na Cl, ecc) che servono anche come veicoli, e di cui le variazioni quantitative, finchè restano entro limiti così ristretti, che non entrino in iscena

considerevoli variazioni della pressione osmotica, non hanno influenza sul protoplasma.

Una seconda categoria è costituita da quelle sostanze, che servono per i fatti integrativi nel protoplasma. Queste sostanze possono, secondo alcuni (Cohnheim), servire da *stimoli* per quei fatti, che i patologi chiamano *fenomeni progressivi* e che consistono nella ipertrofia, nella rigenerazione, nell'intensa moltiplicazione cellulare. Ma d'altra parte è stato detto non esser possibile, che l'abbondanza di materiali nutritizi provochi l'atto metabolico della reintegrazione (assimilazione), giacchè questa è da considerarsi piuttosto come un fatto di compenso per una perdita precedentemente subita dal protoplasma. L'abbondanza dei materiali necessari per il metabolismo dovrebbe provocare piuttosto le azioni disintegrative, e quindi le funzionalità cellulari, che consistono in emissioni e non in immagazzinamenti di energie.

Però è impossibile decidere, anche nel caso che, alla sovrabbondanza di materiali nutritizi, sussegua un aumento delle funzionalità specifiche di certe cellule (per esempio: contrattilità per le fibre muscolari, secrezione per le cellule ghiandolari), se tale aumento sia provocato dai materiali nutritivi stessi, agendo questi come stimoli, o se piuttosto si tratti di una influenza assai indiretta, e cioè che le cellule, disponendo in abbondanza di queste sostanze, riparino più prontamente le perdite subìte nello svolgersi della loro funzione, e questa perciò appaia più duratura e più intensa.

In ogni modo sono presentemente così scarsi i dati di fatto su queste delicate questioni del metabolismo cellulare, che ogni affermazione sulla natura delle reazioni, provocate dalle sostanze nutritizie, considerate quali stimoli, sarebbe ingiustificata e prematura.

Questa osservazione va ripetuta anche pel caso della terza categoria di sostanze, alla quale abbiamo accennato, poichè anche per riguardo a queste dovremo contentarci più che altro di considerazioni teoretiche.

In questa terza categoria comprenderemo i prodotti del catabolismo, cioè le sostanze che provengono dalle disintegrazioni del protoplasma.

Aumentando moderatamente la produzione di questi elementi catabolici, si ha dapprima una stimolazione di fatti assimilativi, e quindi un aumento in certi *fenomeni progressivi* della cellula.

Aumentando ancora i fenomeni del catabolismo, essi cominciano invece ad agire come fattori di disintegrazione, e per essi la funzionalità cellulare discende rapidamente, finchè possono avvenire tali disintegrazioni, che nel protoplasma degenerato si annulli ogni funzionalità.

Di queste influenze deleterie dei prodotti catabolici si hanno molti

esempi nella patologia, sia in casi di ristagno di queste sostanze nei liquidi nutritizi, in caso di diminuita funzionalità degli emuntori naturali dell'organismo, sia in caso di produzione esagerata di tali prodotti del ricambio, per esagerato lavoro di certi organi, sia infine per la iniezione negli animali, a scopo di esperimento, di prodotti del ricambio.

Dopo aver così accennato alle varie specie di stimoli e ai loro effetti nelle cellule, considereremo separatamente i fenomeni morfologici che in questi elementi appaiono per stimoli morbosi e, in conformità dell'antica distinzione, a cui abbiamo sopra accennato, considereremo separatamente i *fenomeni progressivi* e i *fenomeni regressivi* delle cellule.

Fra i primi studieremo:

le anomalie dell'accrescimento cellulare:

le anomalie della riproduzione cellulare e della trasmissione dei caratteri ereditari da cellula a cellula;

le anomalie della secrezione cellulare;

la rigenerazione.

Dei fenomeni regressivi prenderemo separatamente in considerazione:

le degenerazioni del citoplasma e del nucleo;

le infiltrazioni cellulari;

la morte delle cellule.

Appunti bibliografici.

Virchow, *Cellularpathologie,* Berlin 1871.

Klebs, *Die allgemeine Pathologie,* Jena 1889.

Lukjanow, *Eléments de pathologie cellulaire,* Paris, Carré, 1895.

Cohnheim, *Vorlesungen über die allgemeine Pathologie,* vol. I, Berlin 1882.

Sulla *struttura delle cellule* vedi:

Hertwig O., *La cellule et les tissus*, trad. franc., Paris 1894.

Verworn, *Fisiologia generale,* trad. ital., Torino 1898.

Weissmann, *Das Keimplasma. Eine Theorie per Vererbung*, Jena, Fischer, 1882.

Fischer, *Fixirung, Färbung und Bau des Protoplasmas,* Jena, G. Fischer, 1889.

Bolles Lee, *Les cinéses spermatogénétiques chez l'Helix pomatia. La Cellule,* vol. 13, 1897.

Carnoy, *A propos de la fécondàtion. La Cellule,* 1898.

Flemming, *Morphologie der Zelle. Ergebnisse der Anat. u. Entwickelungsgesch.*, vol. VII, 1897.

Boveri, *Die Befruchtung und Theilung des Eies von Ascaris Megalocephala, Zellenstudien*, fasc. 2.

Bütschli, *Untersuchungen über mikroskopische Schäume und das Protoplasma,* Leipzig 1892.

Benda, *Verhandlungen der phys. Gesellsch.*, Berlin 1896-97.
Levi, *Arch. d'Anat. e d'Embriol.*, 1912. — *Anat. Anz.*, 1912.
Terni, *Arch. di Anat. e di Embr.*, 1911.
Ciaccio, *Centr, f. allg. Path.*, vol. XXIV. n. 16, 1913.
Porcelli Titone, *Ziegler's Beiträge*, vol. 59, pag. 237, 1914.
Perroncito, *R. Acc. dei Lincei*, 1910.
Savagnone, *Virchow's Arch.*, 1910.
Sulla *azione degli stimoli* vedi:
Hertwig, *Welchen Einfluss übt die Schwerkraft auf die Theilung der Zellen?* Jena 1884.
Jensen, *Pflüger's Arch.*, vol 53.
Hertwig, *Ueber den Befruchtungs- und Theilungsvorgang des tierischen Eies unter dem Einfluss äusserer Agentien*, Jena 1887.
Penzo, *Arch. per le Scienze mediche*, 1892.
Ogneff, *Pflüger's Arch.*, vol. LXIII, 1896.
Perthes, *Deut. med. Woch.*, 1904, p. 668.
Mantes, *D. med. Woch.*, 1904, p. 461.
Scholtz, *Deutsche med. Woch.*, 1904, p. 94.
Eschl, *Virch. Arch.*, 1894, v. LXXXVIII, p. 371.
Verworn, *Psycho-physiologische Protistenstudien*, Jena 1889. — *Fisiologia generale*, trad. ital., Bocca 1898, p. 381.
Loew, *Ein natürliches System der Giftwirkungen*, München 1893.
Demoor, *Arch. de Biol.*, vol. XII, 1893.
Davenport, *Experimental Morphology*, P. I, Macmillian, London, New-York, 1897.
Gabrietschewsky, *Ann. de l'institut Pasteur*, 1890.
Buchner, *Berlin. klin. Wochensch.*, 1890, n. 47.
Loeb, *American Journal of Physiology*, vol. IV, n. 9, 1901.
Galeotti, *Rivista di scienze biologiche*, dicembre 1900.

CAPITOLO II.

Anomalie dell'accrescimento delle cellule.

La capacità di accrescimento è una delle proprietà fondamentali degli organismi viventi, almeno durante un periodo della loro vita. La sua intensità va diminuendo progressivamente dall'inizio dello sviluppo del germe finchè l'organismo ha raggiunto la sua grandezza definitiva (Minot); in alcuni animali (chelonî, pesci, crostacei, ecc.), questo periodo continua, per quanto con lentezza, sino alla morte.

Il fatto fisiologico essenziale, sul quale l'accrescimento si fonda, è che i fatti anabolici delle cellule sovrabbondano sui catabolici. Per questo le cellule crescono, ma assai limitatamente; quando la grandezza limite tipica per ciascuna cellula è raggiunta, le stesse cause, che

ne hanno determinato l'aumento in grandezza, stimolano la cellula a dividersi.

Questi due fattori, l'aumento in grandezza delle singole cellule e l'aumento di numero per moltiplicazione, sono i due fattori morfologici fondamentali dell'accrescimento fisiologico; ed il secondo ha, salvo alcune eccezioni, che riguardano singoli tessuti, un'importanza preponderante sul primo. Premesso che il potere riproduttivo di una cellula è in rapporto inverso alla sua differenziazione, si comprende che, durante l'accrescimento di un'organismo, ed anche più tardi quando quest'ultimo ha raggiunto il suo completo sviluppo, i fatti di moltiplicazione cellulare debbono variare moltissimo nei singoli organi.

Le fondamentali ricerche di Bizzozzero, estese più tardi da Schaper e da G. Levi, hanno permesso di dividere da questo punto di vista i tessuti nei seguenti tre gruppi:

1.° *Tessuti ad elementi perenni*, ai quali appartengono la muscolatura striata, il tessuto nervoso (e secondo G. Levi anche il cristallino). In essi le cellule, che acquistano durante lo sviluppo i primi caratteri specifici in una fase più o meno precoce a seconda dei casi (precocissima per alcuni elementi nervosi), non si moltiplicano ulteriormente; continua bensì per qualche tempo una proliferazione di elementi indifferenziati, ma anche questa si arresta presto o tardi e da allora l'organo cresce non per aumento di numero, ma per aumento di volume delle sue cellule specifiche.

2.° *Tessuti ad elementi stabili;* a questi appartengono il tessuto muscolare liscio, il connettivo, la cartilagine ed il tessuto osseo, il fegato, il rene, le ghiandole salivari, il pancreas e le ghiandole sierose in genere. Anche gli elementi di questo gruppo, come quelli del primo, cessano di moltiplicarsi quando acquistano i caratteri funzionali specifici. Nelle cellule muscolari liscie questo avviene quando assumono una forma affusata e vi appaiono le miofibrille, nelle cellule ghiandolari quando si formano i granuli di secreto, ecc. Ma persiste in questi tessuti, sino al termine del periodo di accrescimento (nell'uomo sino al 21 anno), una riserva di cellule indifferenziate a carattere embrionale, le quali, moltiplicandosi, dànno origine a nuove cellule specifiche; in questo modo è possibile l'aumento di volume dell'organo.

Tale riserva di elementi a carattere embrionale si esaurisce solamente al termine dell'accrescimento, nell'uomo al 21 anno di vita; negli animali ad accrescimento indefinito (alcuni molluschi, crostacei, pesci, cheloni) persiste durante tutta la vita.

3.° *Tessuti ad elementi labili;* vi appartengono i tessuti emopoietici e linfopoietici dei gangli linfatici, della milza e del midollo osseo,

gli epitelî di rivestimento e le loro cripte (le fossette gastriche e le cripte uterine), le ghiandole sebacee, le ghiandole del Galeati dell'intestino, le cellule follicolari dell'ovario.

In questi tessuti, anche dopo il termine dell'accrescimento, rimane una riserva di elementi indifferenziati a carattere embrionale, i quali si moltiplicano durante tutta la vita dell'individuo e possono così riparare le perdite, dipendenti da distruzione di singoli elementi invecchiati. Esiste adunque in questi organi una vera rigenerazione fisiologica di intensità varia, a seconda della natura dell'organo ed anche in rapporto a fattori esteriori, che determinano un'usura più o meno elevata di cellule. Questa rigenerazione si compie in modo che l'architettura tipica dell'organo non viene turbata: nel tegumento o nell'epitelio delle mucose gli elementi giovani rimangono limitati allo strato profondo, e quando le cellule superficiali sono eliminate, nuovi elementi costitutivi dello strato profondo sono sospinti verso la superficie e si differenziano.

Anche nella mucosa gastrica ed intestinale gli elementi giovani hanno una particolare localizzazione; Bizzozzero ed i suoi allievi dimostrarono, che, nelle fossette gastriche e nel fondo delle ghiandole di Galeati, vi sono dei focolai di più attiva proliferazione e che le cellule neoformate sono sospinte verso la superficie libera.

Anche le cellule mucipare, dopo ripetuti atti secretorî, si distruggono e vengono sostituite da altre; il focolaio di riproduzione è per queste cellule localizzate al fondo delle ghiandole.

In breve, gli stimoli, che si esplicano sui tessuti ad elementi stabili e labili durante l'accrescimento ed anche più tardi, eccitano le cellule giovani indifferenziate a moltiplicarsi; durante l'accrescimento questo conduce ad un aumento nella grandezza dell'organo, più tardi tale fenomeno è destinato solamente a compensare le perdite. Al contrario le cellule completamente differenziate rimangono insensibili a quegli stimoli; non solamente non si dividono, ma il loro volume rimane invariato.

Driesch in larve di echinodermi, provenienti da blastomeri isolati, dimostrò, che il volume delle cellule, che le compongono, è identico a quello delle larve normali, ma che il loro numero è diminuito in proporzione al volume della larva, il quale a sua volta è direttamente proporzionale al valore del germe originario.

Partendo da questi e da altri fatti, che sarebbe troppo lungo riferire, Driesch fu indotto a formulare la legge, che la grandezza cellulare è fissa in ciascuna specie: e la limitatissima variabilità della grandezza cellulare nelle diverse specie vegetali ed animali (Habulandt, G. Levi),

può essere spiegata soltanto, invocando le speciali leggi, che regolano i fenomeni dell'organismo vivente e non sussistono nel mondo inorganico; esso sarebbe una prova dell'autonomia dei processi vitali.

Le ricerche di G. Levi e dei suoi collaboratori hanno dimostrato, che gli elementi perenni rappresentano, dal punto di vista della loro grandezza, un'eccezione alla legge di Driesch, perchè variano di volume entro limiti assai estesi e quest'ultimo è proporzionale alla mole del soma. Ed anche tale rapporto trova la sua spiegazione nelle modalità di sviluppo di questi organi; dato che in essi, per il precoce esaurirsi degli elementi in grado di dividersi, gli stimoli trofici che si esplicano durante l'accrescimento, determinano il progressivo aumento di grandezza delle singole cellule differenziate, e dato che la durata del periodo di accrescimento è in linea generale tanto più lunga quanto più grande è la mole che il soma è destinato a raggiungere, si spiegano le cause attuali della correlazione suddetta fra la grandezza degli elementi perenni e la mole del soma.

La costanza delle dimensioni cellulari, per ogni singola qualità di elementi anatomici, si verifica soltanto, quando i tessuti si trovano in condizioni perfettamente normali. In alcuni stati patologici, si hanno con grande frequenza *disturbi di accrescimento*, e ciò si spiega facilmente, tenendo conto del fatto, che il metabolismo è in diretta dipendenza dalle condizioni dell'ambiente, e quindi per stimoli nutritizi, per un eccesso di lavoro, e al contrario, per insufficienza di nutrizione e per mancanza di attività, si possono avere variazioni nelle dimensioni delle cellule e degli organi da esse costituiti.

Nel caso di un aumento si parla d'*ipertrofia*, nel caso di una diminuzione si parla di *atrofia*.

I. — Ipertrofia ed iperplasia.

Anche quando sussistono *condizioni anormali per un esagerato accrescimento* possono, come si è già detto per l'accrescimento fisiologico, verificarsi due fatti:

o le cellule aumentano di volume, sorpassando in maggiore o minor misura le dimensioni che loro spetterebbero nello stato normale, e allora si ha l'*ipertrofia cellulare*;

ovvero le cellule già differenziate non sorpassano le loro dimensioni normali e gli stimoli in questione determinano la divisione degli elementi meno differenziati, che si trovauo nel tessuto. Si possono vedere allora organi adulti, divenir sede di processi assai attivi di riproduzione cellulare, i quali conducono ad un aumento numerico degli elementi anatomici del tessuto. A questo fatto si dà il nome di *iperplasia*.

L'ipertrofia cellulare e l'iperplasia sono fenomeni morfologicamente diversi, ma legati tra loro da una comunanza di cause e di conseguenze fisiologiche; quindi è naturale che se ne debba trattare contemporaneamente.

In un organo ipertrofico, cioè, in un organo, nel quale sia assolutamente aumentata la quantità dei protoplasmi attivi, da cui dipende la funzionalità dell'organo stesso, si può trovare o una semplice ipertrofia cellulare (detta pure *ipertrofia pura*) o una sola iperplasia, ovvero l'insieme di questi due fenomeni.

1. *Cause dell'ipertrofia. - Influenza della nutrizione dei tessuti.* — Secondo una opinione sostenuta da Cohnheim, l'abbondanza di materiali nutritizi basterebbe da sè a stimolare un accrescimento esagerato delle cellule e degli organi: quindi si avrebbe ipertrofia negli organi maggiormente irrorati di sangue, anche se tale aumento di circolazione dipendesse da cause essenzialmente patologiche, come da processi infiammatori. Virchow invece propugnò un'altra teoria, secondo la quale i processi attivi di accrescimento e di moltiplicazione cellulare sarebbero soltanto favoriti da un aumento nelle quantità dei materiali nutritizi: l'abbondanza di questi potrebbe esser talvolta una condizione *sine qua non* per il verificarsi dell'ipertrofia, ma questa, in ultima analisi, dipenderebbe da uno stato di irritabilità del protoplasma cellulare (*irritabilità nutritiva*) provocato da differenti fattori.

Numerose ricerche, fatte sotto la direzione di Bizzozzero, hanno servito a fissare il giusto valore, che si deve assegnare all'iperemia nei processi ipertrofici.

Da queste ricerche risulta:

a) che producendo un'iperemia duratura in un orecchio leso di un coniglio, mediante l'estirpazione del ganglio cervicale superiore in questo orecchio, si ha una proliferazione assai più attiva degli elementi che non dal lato sano (Morpurgo);

b) che nei membri dei conigli, in cui si siano praticate lesioni e che si mantengano ad una temperatura elevata (e che quindi siano iperemici), i processi attivi sono più validi che nei membri raffreddati (Penzo). Lo stesso avviene nei membri riscaldati di animali non ancora adulti (Bizzozzero e Sacerdotti).

Secondo Bizzozzero, questi esperimenti dimostrano, che l'iperemia favorisce una proliferazione già in corso: essa però non può determinare spontaneamente, da sola, una neoformazione di tessuti.

2. *Influenza nervosa.* — È stato affermato, che dai centri nervosi partono e si propagano, lungo le fibre efferenti, certi impulsi speciali, detti *trofici*, i quali regolano, fino ad un certo punto, la nutrizione e l'accrescimento degli organi.

Secondo alcuni esisterebbero fibre nervose, specialmente deputate alla conduzione degli stimoli trofici, talchè, tagliando il nervo destinato ad un organo, e sottraendo così l'organo a questi impulsi, si avrebbero processi degenerativi nell'organo stesso; eccitando poi il tronco periferico, si avrebbero processi di riparazione (Samuel).

Secondo altri, non esisterebbero tali nervi trofici, e l'influenza dei nervi sarebbe di diversa specie e indiretta. Da una parte i nervi possono modificare l'afflusso dl materiali nutritizi, allargando e restringendo i piccoli vasi per mezzo delle fibre vasomotorie; dall'altro essi regolano il metabolismo degli organi, determinandone l'attività funzionale (Bizzozzero).

Risultati ottenuti di recente su larve di anfibî hanno dimostrato, che lo sviluppo e la differenziazione degli organi delle larve suddette si può compiere anche se gli organi nervosi centrali furono completamente distrutti; e questo diminuisce non poco l'importanza dell'influenza trofica, che si suppone sia esercitata dal sistema nervoso.

Ma a questo si può obbiettare che, nell'individuo a completo sviluppo, quando le correlazioni fra gli organi e gli apparecchi sono divenute più intime, quando l'indipendenza delle singole cellule divenuta assai minore, le cose procedano assai differentemente che nell'embrione e l'influenza del sistema nervoso su tutti i tessuti diviene preponderante.

3. *Stimoli esterni.* — Come già notava Virchow, stimoli chimici, elettrici, termici, meccanici possono eccitare l'attività formativa e moltiplicatrice delle cellule e così produrre l'*ipertrofia.* Le cellule ipertrofiche e i vivaci processi di moltiplicazione, che si riscontrano in certi tessuti d'origine patologica (carcinomi e sarcomi, tubercoli, granulomi) si debbono appunto all'azione di questi stimoli. Fra essi, nelle forme patologiche dipendenti da parassiti, o sono i parassiti stessi che agiscono da stimoli, o le sostanze tossiche, che essi producono.

4. *Ipertrofia in singole cellule.* — L'aumento di grandezza delle singole cellule, oltre il limite caratteristico per un determinato tipo cellulare, non è un fatto frequente; sembra che per la maggior parte delle cellule (v. pag. 730), neppure in condizioni di abnorme metabolismo la cellula possa sorpassare il limite stabilito dalla legge di Driesch; secondo Spencer ciò dipenderebbe dal fatto che la nutrizione della cellula finirebbe col divenire troppo sfavorevole durante l'accrescimento, data la sua forma sferica, per la riduzione progressiva della superficie assorbente.

Quando una cellula aumenta di grandezza si accresce anche la massa nucleare, come R. Hertwig ha dimostrato.

In alcuni tumori, e specialmente nei sarcomi e nei carcinomi, le

irregolarità dei processi di moltiplicazione cellulare sono accompagnate e susseguite da irregolarità nelle forme e nelle dimensioni delle cellule. In questi tessuti patologici si possono riscontrare cellule, che hanno dimensioni tre o quattro volte maggiori della media di tutte le altre allora anche il nucleo è assai ingrandito.

Ma in genere l'aumento di grandezza delle cellule è assai limitato. Boveri ha dimostrato che in ciascuna cellula la grandezza è proporzionale al numero dei cromosomi e che perciò un aumento della grandezza cellulare è possibile solamente, quando il numero dei cromosomi aumenta; questo si verifica ad esempio nelle cellule provenienti da divisione di uova amficariotiche (a numero doppio di cromosomi).

Così si spiegano i reperti di Hansemann, che nelle *cellule ipercromatiche* di alcuni tumori, provenienti da cariocinesi asimmetriche, in proporzione all'aumentata quantità di cromatina, si ha l'ipertrofia cellulare, dipendente da una più elevata capacità nutritiva della cellula. Armonizzano pienamente con queste vedute i dati di fatto, che si rilevano dallo studio delle cellule a due e più nuclei, nelle quali l'aumento nel numero dei nuclei, e perciò della massa cromatica, è accompagnato da ingrandimento del corpo cellulare, proporzionale alla massa nucleare complessiva. Questi elementi vengono denominati *cellule giganti* e ciascuna di esse costituisce un'unità cellulare, nella quale il rapporto plasmatico-nucleare, e perciò la potenzialità funzionale della cellula, sono innalzate. Tale principio è convalidato dal seguente reperto di Macklin: se una cellula binucleata di una coltura *in vitro* entra in mitosi, gli spiremi si formano separatamente nei due nuclei, ma poi si riuniscono in un'unica placca equatoriale; i due nuclei della cellula binucleata si comportano adunque durante la mitosi come un'unità.

Le cellule giganti, oltre che nei tumori, si trovano nei tubercoli e nel midollo osseo, ove rappresentano un reperto normale. Hanno diverso aspetto in questi vari organi: nel midollo delle ossa la loro forma è irregolare e contengono un ammasso di nuclei poliformi, o un nucleo solo, grandissimo, tutto pieno di bernoccoli e di gemmazioni. Nelle cellule giganti dei sarcomi, i nuclei sono più regolari e dispersi per tutto il citoplasma; invece in quelle dei tubercoli essi sono rotondi, di uniforme grandezza e disposti in corona alla periferia delle cellule (v. fig. 72).

Secondo Friedländer e Perls alcune cellule giganti possederebbero la facoltà di fare movimenti ameboidi e, secondo Podwyssotzky e Metschnikoff, esse avrebbero anche attitudini fagocitarie, e a queste

attitudini si dovrebbe probabilmente il fatto della presenza di microrganismi (bacilli della tubercolosi) entro alcune di esse.

Nelle cellule giganti molto grandi, e specialmente in quelle che costituiscono i tubercoli, la parte centrale di esse presenta fatti degenerativi e talvolta è al tutto necrotizzata: ciò forse deve mettersi in rapporto con la difficoltà, con cui debbono avvenire gli scambi nutritizi



Fig. 195. — *Cellula gigante*, con più nuclei, di un sarcoma dell'utere (da Nedjelsky).

nella parte centrale, relativamente così lontana dalla superficie cellulare.

Denys ha descritto speciali processi di *moltiplicazione nucleare* entro le cellule giganti del midollo delle ossa, i quali consisterebbero talvolta in una forma di cariocinesi gigante particolare, che terminerebbe con la formazione di molti nuclei contemporaneamente; in altri casi si tratta di nuclei, formatisi per gemmazioni successive del nucleo originario (Metschnikoff, Stschastny). Altri autori hanno analogamente descritto fenomeni di segmentazione multipla del nucleo (Werner) o di frammentazione (Arnold), ma su ciò ritorneremo più tardi.

Le dimensioni delle cellule giganti sono variabilissime; Glockner le descrive come elementi appiattiti, di uno spessore di 12-25 μ e con diametri variabili tra 120 e 170 μ. Non è raro trovare, specialmente nei sarcomi e nei cancri, cellule giganti con un solo nucleo, che esso pure merita l'appellativo di gigante. La fig. 196 rappresenta uno di tali elementi, disegnato da un carcinoma dell'ovaio.

Quali cellule ipertrofiche si possono inoltre considerare i *macroeri-*

trociti (corpuscoli rossi giganti) che da Malassez e da Hayem furono riscontrati in moltissimi stati di anemia, quali conseguenze di alterazioni nella costituzione del sangue e delle funzioni emopoietiche. Secondo Hayem, tali elementi possono presentare un diametro di 14 e fino di 16 μ.

II. — Ipertrofia funzionale e compensatoria.

Per *ipertrofia funzionale o compensatoria* si intende l'ipertrofia, che si sviluppa in un organo, conseguentemente all'aumento della sua fun-

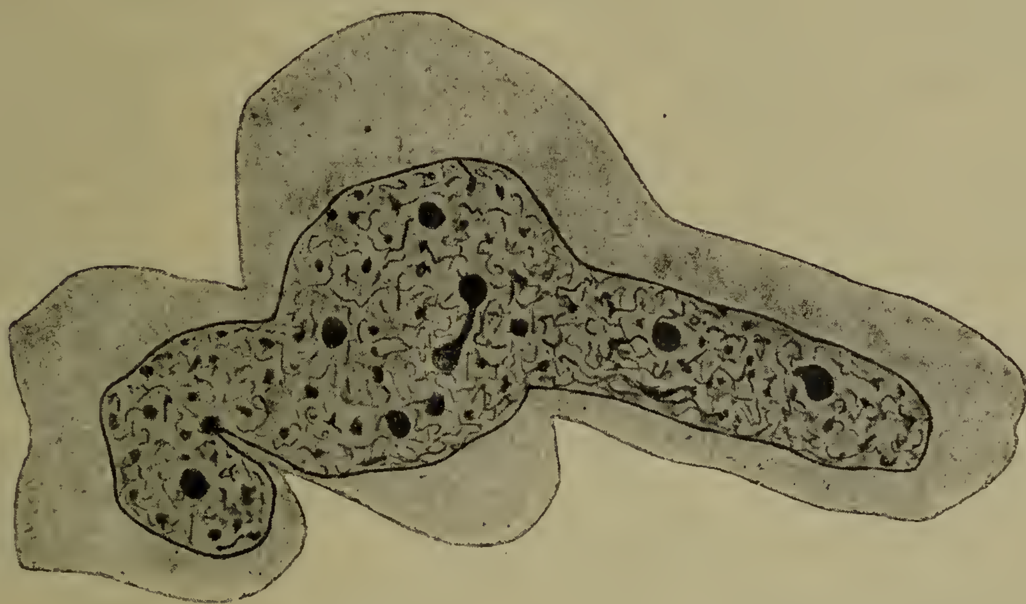


Fig. 196. — *Cellula gigante*, con nucleo ipercromatico, in un cancro dell'ovaio (da Nedjelsky).

zionalità. Siccome poi tale aumento della funzionalità generalmente si verifica in casi, in cui è richiesta una maggiore intensità della funzione, per compensare la mancanza parziale di tessuto funzionante o per vincere ostacoli frapposti allo svolgimento della funzione stessa, così tale ipertrofia si chiama anche *compensatoria*. Per mettere la cosa più in chiaro con un esempio, diremo che si ipertrofizza il cuore, allorchè, esistendo ostacoli alla circolazione, esso è obbligato a lavorare col *maximum* della sua forza, per vincere questi ostacoli; che si ipertrofizza un rene, quando è stato estirpato l'altro, appunto, perchè il rene rimasto deve disimpegnare una funzione doppiamente intensa, affine di compensare la perdita di uno di questi organi.

Per riguardo al *meccanismo*, per cui si stabilisce l'ipertrofia componsatoria dobbiamo considerare la seguente questione:

Com'è che, mancando una porzione di un tessuto, dotato d'una funzionalità specifica, la porzione rimasta è spinta ad una maggiore attività, in modo che si abbia il *compenso*?

A questa domanda fu risposto da Pflüger con la sua *legge biologica di causalità:* « Le cause di ogni bisogno di un essere vivente sono contemporaneamente le cause della soddisfazione dello stesso bisogno ». Questo enunciato non serve a darci una sufficiente rappresentazione del modo, con cui il compenso si stabilisce. Esso fu però più esattamente determinato da Nothnagel, il quale dice, che l'aumento della funzione di un organo può essere causato solo dall'aumento di quegli stimoli, che normalmente sono la causa dell'attività specifica dell'organo stesso. Allorchè, p. es., un rene è estirpato, le sostanze destinate ad essere escrete per le vie renali seguitano ad essere prodotte dall'organismo in quantita non mutata, e queste, circolando col sangue, agiscono come uno stimolo raddoppiato sugli elementi specifici del rene rimasto. La possibilità di un compenso funzionale in uno stato patologico esiste soltanto, dove è possibile una azione di adeguati stimoli sopra un tessuto funzionante nello stesso senso. Se mancano questi stimoli adeguati, allora non può verificarsi un'ipertrofia.

L'importanza che hanno i processi di ipertrofia compensatoria per riguardo all'intiero organismo è questa: che essi tendono a ristabilire permanentemente l'equilibrio fisiologico della funzione che, per la soppressione parziale dell'organo leso, era venuta a compiersi in modo insufficiente. Quindi i processi di ipertrofia tendono a procurare il benessere dell'inviduo già malato, e, per questa ragione, nell'analisi del meccanismo di questi processi ipertrofici, assai spesso sono stati introdottti concetti teleologici nel senso della legge di Pflüger riferita più sopra. Nothnagel volle combattere un tal modo di interpretazione di questi fenomeni, dicendo: « che le modificazioni compensative in stati patologici, allorchè esse esistono, non si verificano *con lo scopo* di compensare queste anormalità, ma si producono solo perchè *si debbono* sviluppare, in forza di leggi fisiche, chimiche e biologiche, e solo per una semplice coincidenza riescono giovevoli e rispondenti allo scopo ».

Il quadro anatomico dell'ipertrofia funzionale varia assai a seconda della natura del tessuto. Nei tessuti ad elementi perenni (fibre muscolari striate e cellule nervose) fu sicuramente dimostrata un'ipertrofia vera, determinata cioè non da aumento di numero, ma solamente da aumento di grandezza dei singoli elementi; e questa può essere anche di grado assai elevato.

Ciò dipende dalla completa assenza in questi tessuti di cellule poco differenziale. Nelle fibre muscolari liscie fu dimostruta un'ipertrofia vera di grado elevato; ma questa è accompagnata da iperplasia, evidentemente perchè nel tessuto muscolare liscio esistono elementi che possono moltiplicarsi.

In tutti gli altri tessuti ad elementi stabili e labili si fa cenno bensì in singoli casi ad un'ipertrofia vera delle cellule, ma questa non è mai molto spiccata e non pochi presunti reperti di ipertrofia vera, non sono sufficientemente documentati da dati citometrici.

Il fatto predominante in questi tessuti è l'iperplasia, la quale dipende dalla proliferazione di cellule giovani indifferenziate rimaste fra le altre che hanno compiuto la loro differenziazione.

1. *Ipertrofia funzionale dei tessuti muscolari:* a) *Muscoli volontari.* — L'ipertrofia dei muscoli volontari si verifica allorchè essi sono, per alcun tempo, stimolati a contrazioni assai forti e durevoli. Il fatto dell' ipertrofia muscolare è assai facile a constatarsi; basta osservare, anche superficialmente, le membra degli individui che lavorano faticosamente. In certi casi i muscoli stessi raggiungono dimensioni veramente straordinarie (atleti, facchini, ecc.).

Su questo proposito, la questione più importante è, se nell'ipertrofia dei muscoli, oltre all'evidente aumento di dimensioni delle fibre, vi sia un aumento numerico di esse (iperplasia). Tale questione è, al solito, dipendente dall'altra, se cioè, dopo il periodo fetale, vi sia nell'uomo neoformazione di fibre muscolari. Kölliker afferma ciò in modo decisivo e dice, che le fibre muscolari si riproducono anche negli individui adulti, per un processo di gemmazione ma per i risultati di ricerche ulteriori (Morpurgo) questa affermazione è stata riconosciuta erronea, e il tessuto muscolare striato è ora considerato come un tessuto ad elementi fissi e perenni, che più non si riproducono (salvo caso di rigenerazione), dopo il periodo della vita extrauterina.

In conformità di ciò, si è osservato che, nell'ipertrofia funzionale dei muscoli striati, vi è soltanto un'ipertrofia delle fibre, cioè un semplice ingrossamento di queste, per aumento del sarcoplasma e dei fasci di fibrille, ingrossamento accompagnato forse anche da una moltiplicazione di nuclei per amitosi. Morpurgo, che ha studiato minutamente e molto intimamente questo processo di ipertrofia, contando e misurando le dimensioni delle fibre muscolari in determinate sezioni e i loro volumi, sia in muscoli normali, sia in muscoli ipertrofici, è giunto alla conclusione, che si ha soltanto ingrossamento delle singole fibre e specialmente delle più sottili e che questo ingrossamento dipende soltanto da un aumento del sarcoplasma; neppure i nuclei aumenterebbero in numero. I risultati di Morpurgo ebbero piena conferma da Schiefferdecker.

b) *Cuore.* — Il tessuto muscolare del cuore assai facilmente si ipertrofizza, allorchè, per disturbi della circolazione, questo organo è obbligato a mettere continuamente in opera la sua forza di riserva.

Le più antiche ricerche su questo argomento sono quelle di Hepp, il quale osservò, che nel cuore ipertrofico le singole fibre muscolari acquistano talvolta anche un volume quattro volte maggiore di quello che esse hanno nel cuore normale. Goldenberg pure afferma, che nell'uomo l'ipertrofia cardiaca è una semplice ipertrofia cellulare e che non vi hanno luogo fatti di iperplasia, e questa conclusione fu confermata da Tangl, dopo alcune sue ricerche sperimentali su conigli, nei quali aveva prodotto l'ipertrofia cardiaca.

c) *Tessuti muscolari lisci.* — Una tale ipertrofia si riscontra in condizioni fisiologiche nell'utero durante la gravidanza; si può poi osservare in vari punti del tubo gastroenterico, come conseguenza di stenosi del tubo medesimo; allora essa dipende dagli sforzi che, nella peristalsi, fanno le tuniche muscolari, a fine di far passare il contenuto del tubo digerente (Stilling e Pfitzner). Anche nella vescica si è talvolta osservata un'ipertrofia, in conseguenza di restringimenti uretrali o di altri ostacoli alla minzione (Hepp). In tutti questi casi sembra, che, ad una vera ipertrofia delle singole fibrocellule, si uniscano fatti di iperplasia; le fibrocellule muscolari si moltiplicherebbero per processi cariocinetici. Così Busachi afferma, che l'attitudine a proliferare delle fibre muscolari lisce è considerevole e che, producendo, per es., una stenosi nell'intestino, già dopo due giorni si possono vedere le fibre, al disopra del restringimento, ingrossate e in via di moltiplicarsi per cariocinesi. Fatti analoghi ha osservato Bertelsmann nell'utero.

Riguardo all'aumento di volume delle singole fibre, ricorderemo come Kölliker abbia osservato, che nell'utero gravido le fibre divengono spesso 7-11 volte più lunghe e 4 volte più larghe; nella vescica ipertrofica furono trovate fibre di un volume doppio di quello della vescica normale.

2. *Ipertrofia funzionale delle cellule nervose.* — È assolutamente escluso che nei centri nervosi e nei gangli dell'adulto avvengano fenomeni di iperplasia, e si può arguirlo, oltre a tutto, anche dal fatto che in questi tessuti mancano elementi giovani in grado di moltiplicarsi. Sino a poco tempo fa non risultavano neppure esempi di un'ipertrofia vera, cioè di aumento di volume delle cellule nervose oltre il limite caratteristico per la specie.

Però recentemente Terni ha dimostrato che, nella coda di un rettile (*gongylus ocellatus*) rigenerata, nella quale il midollo ed i gangli dell'ultima porzione del tronco vengono ad innervare un territorio di gran lunga più esteso che nella coda normale, le cellule delle ultime tre paia di gangli ed anche le radicolari del midollo diventano molto più grandi del normale e le prime di quasi il triplo.

Questo fatto trova la sua spiegazione in quanto G. Levi ha dimostrato, che, in condizioni normali, il volume di una cellula nervosa è proporzionale al territorio di innervazione del suo cilindrasse; quando adunque il territorio di innervazione di ciascuna cellula diviene più esteso del normale, il suo volume oltrepassa il limite per essa caratteristico.

3. *Ipertrofia funzionale nelle ghiandole.* — Allorchè si tratta di organi pari (rene, capsula surrenale, ecc.), l'estirpazione o la mancata funzione dell'uno determina nell'altro una vera ipertrofia oppure una iperplasia; se invece si distrugge una parte di un organo, nella parte rimasta integra si può avere un'ipertrofia, un'iperplasia od infine fatti rigenerativi; per lo più questi processi si combinano, stabilendosi tuttavia un certo antagonismo nel senso che, come rileva Ribbert, tanto più intensa è la rigenerazione di un organo tanto minore è li'pertrofia della parte rimasta integra.

Furono ancora osservate ipertrofie dipendenti da correlazioni fra gli organi; per la distruzione di un organo a secrezione interna, altri possono ipertrofizzarsi: nel gozzo, e anche dopo estirpazione dei corpi surrenali fu osservata ipertrofia dell'ipofisi. Rientra pure in questo gruppo di ipertrofie quella delle estremità che caratterizza l'acromegalia.

a) *Reni.* — Nothnagel potè dimostrare, che, dopo estirpazione di un rene, quello rimasto acquista talvolta un peso eguale a quello di due reni normali di un animale integro, delle stesse dimensioni. Recentemente Morpurgo, dopo estirpazione di tre reni ad una coppia di topi in parabiosi, constatò, nell'unico rene rimasto, un aumento de quadruplo.

D'altra parte alcuni esperimenti di Sacerdotti mostrarono, che una ipertrofia funzionale del rene si può anche ottenere, aumentando la funzione renale con uno stimolo fisiologico, cioè obbligando i reni di un animale normale, lasciati entrambi in sito ed intatti, ad elaborare il sangue di un altro animale della stessa specie, previamente nefrectomizzato d'ambo i lati e quindi sovraccarico di materiali orinosi. L'ipertrofia, in ambedue i reni, procede, oltre che con l'ingrossamento degli epiteli con un aumento numerico di questi entro i canalicoli: negli epiteli preesistenti, subito, sotto lo stimolo della sovrabbondanza di materiali orinosi nel sangue, il numero delle mitosi cresceva, con una certa proporzionalità, in dipendenza della quantità di sangue tossico iniettato. L'importanza di questi risultati, per la teoria della ipertrofia funzionale, appare evidente.

Altri autori (Galeotti e Villasanta) si occuparono poi di studiare i

processi istologici nell'ipertrofia renale, e poterono constatare, che questi si svolgono diversamente a seconda dell'età dell'animale. Negli animali giovani le cellule del tessuto renale rispondono agli stimoli, che determinano l'ipertrofia, con una maggiore attività moltiplicatrice e con la capacità di formare nuovi elementi istologici, cioè glomeruli e canalicoli, come nei periodi precoci dell'ontogenesi. Negli animali più inoltrati in età scompaiono a poco a poco queste capacità e allora le cellule rispondono agli stimoli dell'ipertrofia con l'ingrandimento dei protoplasmi funzionali.

b) *Corpi surrenali.* — Gli esperimenti di Schilling, di Velich, di Marchand, concordemente dimostrano la possibilità di un'ipertrofia compensatoria anche nei corpi surrenali. Anche nell'uomo è stata constatata la possibilità di una tale ipertrofia, poichè in individui, in cui una delle capsule surrenali era stata distrutta da processi tubercolari, si trovò l'altra capsula assai ingrossata, del peso di 11-19 gr., mentre la media normale è soltanto di 5-6 gr. Anche Marchetti trovò ipertrofica la capsula surrenale sinistra in un individuo, in cui la capsula destra era stata quasi distrutta da un tumore cistico.

c) *Fegato.* — In seguito a perdite di sostanza nel fegato ed anche in seguito ad infiammazioni croniche (cirrosi) fu notata, nelle parti dell'organo tutt'ora funzionanti e costrette ad adempiere un maggior lavoro, un lieve aumento di volume delle cellule (ipertrofia vera) ed un aumento da numero (iperplasia); le trabecole del lobulo divengono più spesse e più ricche di cellule.

d) *Ghiandole salivari.* — Secondo E. Bizzozero, allorchè si estirpa una ghiandola salivare, si ha un'ipertrofia compensatoria nella ghiandola omologa: questo processo ipertrofico comincia due giorni dopo la operazione, raggiunge un massimo in 5-6 giorni, poi torna a diminuire e scompare. Istologicamente il fatto più importante è la comparsa di figure cariocinetiche negli epiteli degli acini e dei dotti escretori, per le quali si originano nuove cellule funzionanti.

e) *Testicoli.* — Riguardo agli organi sessuali, la questione è ancora discussa.

La possibilità di una ipertrofia compensatoria di un testicolo o di un ovario, per atrofia o per perdita dell'altro, fu ammessa da Bardeleben, da Recklinghausen, da Birch-Hirschfeld e da altri. Più recentemente Ribbert, in seguito a ricerche sperimentali, concluse che, dopo l'emicastrazione, il testicolo rimasto raggiunge un volume anche sei volte maggiore del normale. Tale aumento è da riferirsi a pura iperplasia.

Contro questo risultato stanno i lavori del Nothnagel, il quale af-

ferma, che, dopo l'emicastrazione non entrano in giuoco stimoli per una aumentata secrezione spermatica e quindi mancano le cause adeguate per una vera ipertrofia compensatoria.

4. *Ipertrofia di tessuti connettivali.* — Secondo Robin, nei tessuti connettivali non si ha mai una vera ipertrofia, ma soltanto un'iperplasia, consistente sia nell'aumento numerico delle cellule, sia in una sovrabbondante produzione di sostanze intercellulari. Recklinghausen non è di questo parere ed ammette, almeno per il tessuto adiposo, un incontestabile aumento nelle dimensioni delle singole cellule.

Dobbiamo qui accennare soltanto anche a certe forme ipertrofiche e iperplastiche dei tessuti connettivali di sostegno, in alcuni organi parenchimali, le quali hanno un assoluto carattere patologico (*infiammazioni interstiziali*). Si tratta in questi casi di neoformazioni di un tessuto flogistico, che aumenta a scapito delle cellule essenziali dell'organo colpito, le quali vanno invece incontro a processi degenerativi e atrofici. Si hanno così le *ipertrofie spurie*, che non van confuse con le vere ipertrofie dei parenchimi funzionanti.

III. — Atrofia.

Come abbiamo già detto, un insufficiente anabolismo fa sì, che le cellule, le quali si trovano in via di accrescimento, non raggiungano le dimensioni che normalmente loro si convengono, e d'altra parte, nelle cellule più adulte, è causa (appunto per la preponderanza dei fatti disintegrativi) di una perdita della sostanza vivente, di un rimpiccolimento delle cellule stesse. A tale fatto si dà comunemente il nome di *atrofia*, ma però sarebbe più adattato, specialmente allorchè il rimpiccolimento non ha raggiunto un ultimo limite, il nome meno usato di *ipotrofia*. Questa insufficienza dell'anabolismo è talvolta determinata dalla mancata azione di stimoli assimilativi, talvolta dalla semplice mancanza o dalla inadattabilità dei materiali nutritivi, di cui la cellula può disporre.

1. *Atrofie dipendenti da arresto dell'energia di accrescimento.* — È accertato che negli individui di età avanzata, in alcuni organi, se non in tutti (corpi genitali, prostata, tiroide, centri nervosi), intervengono, indipendentemente da processi morbosi, fenomeni di atrofia, che furono interpretati come la caratteristica anatomica della secrescenza fisiologica. Ed a questa atrofia senile si ricollegano, anche le involuzioni che avvengono in alcuni organi in età giovanile (quella del timo ad esempio) ed anche durante l'ontogenesi (atrofia nei tes-

suti di alcuni insetti, durante la metamorfosi, atrofia della coda dei girini). In breve, è evidente che per ciascun individuo è ereditariamente fissata la durata tanto del periodo di accrescimento, quanto di quello di stato, che succede al primo e che termina coll'involuzione senile delle cellule o colla morte. Anche in uno stesso individuo non tutti gli organi sono dotati di eguale vitalità.

Ma il problema fondamentale che viene discusso da tanti anni, da Cohnheim in poi, è il rapporto esistente fra la diminuzione dell'energia di accrescimento di un'organismo e la senescenza. Per ricordare le vedute più recenti, Minot ed Enriques attribuiscono tale diminuzione al maggiore accrescimento cellulare ed alla diminuzione nel potere assimilatore.

Child eseguì ricerche estese e molto importanti sulla senescenza in vari animali inferiori; fu definita l'attività metabolica, sia indirettamente dalla suscettibilità all'azione nociva del cianuro di potassio e di altri narcotici, sia direttamente colla determinazione della produzione dell'anidride carbonica, calcolata con un registratore sensibilissimo, il biometro di Tashiro. Si trovò che i cambiamenti caratteristici della differenziazione conducono ad una stabilità crescente del citoplasma, corrispondenti ad una graduale diminuzione dell'attività metabolica.

G. Levi ritiene esatto, che la senescenza dipenda dalla differenziazione, come vari Autori suppongono; ma se veramente la senescenza colpisce solo le cellule differenziate, nelle quali si è spenta l'attività riproduttiva, in tal caso solamente gli organi ad elementi stabili e perenni, secondo Bizzozzero, nei quali non vi è una riserva di elementi embrionali, dovrebbero cadere in preda all'atrofia senile, mentre gli organi ad elementi labili potrebbero continuare a vivere indefinitamente, visto che la potenzialità riproduttiva delle cellule giovani, in essi contenute, ne assicura il continuo ringiovanimento.

Dati precisi che dimostrino l'esattezza di questa supposizione mancano tuttora, perchè le ricerche istologiche sulla vera e propria atrofia fisiologica degli organi sono scarse. Ma è certo che le atrofie senili meglio caratterizzate, che conosciamo, sono appunto quelle delle cellule nervose. Vari reperti furono interpretati come indice di atrofia delle cellule nervose, ma Mühlmann dà sopratutto importanza, per la costanza, per l'unità di tipo e per la comparsa ad età determinata, alla pigmentazione delle cellule. I granuli di pigmento che Mühlmann considera come lipocromi, provenienti dai prodotti del catabolismo cellulare non eliminati, appaiono dopo la pubertà nelle cellule dei gangli spinali, nelle radicolari anteriori ed in quelle della cor-

teccia; la loro quantità cresce progressivamente sino a riempire tutta la cellula ad età avanzata.

2. *Atrofia da inanizione.* — La sua esistenza fu dimostrata nelle cellule di moltissimi organi in modo evidentissimo, dalle ricerche di Lukjanow, di Morpurgo, di Statkewitch, di Cesa-Bianchi, di Manassein e di altri; tutti i loro risultati concordano nel punto seguente: che in molti organi (muscoli lisci e striati, fegato, ghiandole salivari, ecc.), gli elementi costitutivi si riducono di volume in misura assai rilevante, di quasi la metà nelle cellule epatiche, di $^1/_4$ nelle cellule muscolari dell'intestino.

La ben nota riduzione di volume degli organi durante l'inanizione dipende adunque da rimpicciolimento delle singole cellule. Ma mentre su questo particolare vi è l'accordo più completo, è invece controverso se la struttura specifica delle cellule si modifichi e se possa avvenire per inanizione una distruzione di sostanza vivente.

Il quadro istologico di molti organi viene perturbato, oltre che dall'impicciolimento delle cellule e dalla scomparsa di sostanze di riserva, anche da fenomeni di raggrinzamento per variazioni della pressione osmotica; ma in genere non sembra che intervengano alterazioni gravi, fuorchè nel periodo che precede la morte; allora le cellule cadono in preda a processi autolitici con alterazioni nucleari.

In alcuni vermi (planarie) l'inanizione determina una riduzione del volume del corpo di gran lunga più elevata che nei mammiferi; una planaria di 28 mm. di lunghezza può ridursi a 5 mm. (E. Schultz); in tutti gli organi il volume delle cellule rimpicciolisce assai, molte di queste degenerano e perfino alcuni organi possono sparire.

3. *Atrofie da inattività funzionale.* — Si riscontra sopratutto nei muscoli che non si contraggono, ed è caratterizzata, oltre che da ipotrofia cellulare, anche da ipoplasia cioè da diminuzione numerica degli elementi del tessuto, per il fatto che alcuni elementi atrofizzati finiscono col distruggersi del tutto. È probabile che, per insufficienza di stimoli dissimilativi, che arrivino alle cellule, manchi la disposizione alla assimilazione autonoma e quindi i fatti anabolici divengono sempre meno intensi, con scapito della quantità della sostanza vivente. Nei muscoli questa varietà di ipotrofia è caratterizzata sopratutto da diminuzione di grandezza delle fibre, la quale secondo Reymond dipenderebbe sopratutto da scomparsa del sarcoplasma, per cui le fibrille diverrebbero più fitte; secondo Pappenheimer gruppi di fibrille coi loro nuclei si scinderebbero dalle fibre e costituirebbero sottili fibre indipendenti.

Nei testicoli, in cui non si verifica spermatogenesi, ha luogo sovente

un rapido processo di atrofia, che conduce alla distruzione completa degli elementi specifici dell'organo (Stilling).

Anche nelle ossa lunghe fu osservata un'atrofia da inattività funzionale, caratterizzata da ingrandimento della cavità midollare e degli spazi della sostanza spongiosa, per atrofia delle trabecole; e questa sarebbe, secondo Roux, una prova che, nelle ossa, gli stimoli funzionali sono di natura strettamente meccanica.

4. *Atrofie per assenza di stimoli nervosi.* — Furono studiate esaurientemente da Virchow, ma si discute tuttora se le atrofie, riscontrate in vari organi, e sopratutto nei muscoli in casi di lesioni dei centri nervosi, dipendano veramente da turbato trofismo, oppure vi abbiano parte le turbe vasomotorie, l'inattività funzionale, ecc.

Neppure i risultati sperimentali sono decisivi; le ricerche di Bizzozzero, di Morpurgo e di vari altri autori hanno fatto anche credere che il taglio di un nervo di un arto non determini alterazioni nei tessuti da questo innervati, se l'arto viene salvaguardato da traumi.

5. *Atrofie da compressione e da trazione.* — Uno degli esempi più noti di tale varietà di atrofia è quella del testicolo ritenuto nel tragitto inguinale. Anche nelle ossa queste atrofie sono frequenti; ricorderemo l'usura sulla faccia interna dello sterno per aneurismi dell'aorta. Il processo istogenetico che determina l'atrofia è un riassorbimento lacunare prodotto dagli osteoclasti.

6. *Atrofie da cause varie.* — In tessuti patologici (tumori) si riscontrano cellule atrofiche per un disordine negli atti di moltiplicazione cellulare; i nuclei son poveri di cromatina (*cellule ipocromatiche* secondo Klebs); secondo Hansemann esse provengono da mitosi asimmetriche (v. pag. 751).

Sotto l'azione di moltissime sostanze tossiche il metabolismo può venire profondamente turbato; si capisce quindi, come possa rimanere impedito l'accrescimento delle cellule intossicate e come perciò si giunga all'atrofia di certi tessuti. In alcune intossicazioni generali, allorchè i veleni circolano col sangue per tutto l'organismo, si possono verificare atrofie di determinati tessuti e specialmente di quelli, che costituiscono gli organi emuntori, i quali, essendo loro deputata la purificazione del sangue, vengono meglio in contatto dei veleni medesimi. Così Carbone considera l'atrofia acuta del fegato, come la conseguenza di cause infettive e tossiche, che non solo producono una grave alterazione nella nutrizione della cellula epatica, ma determinano anche come un processo di autodigestione dei protoplasmi cellulari. Quindi in tutti questi casi le atrofie sono sempre accompagnate da fenomeni degenerativi, ed è appunto a proposito delle degenerazioni, che noi ritorneremo su questo soggetto.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

COHNHEIM, *Patologia generale*, Napoli, 1882.

VIRCHOW, *Cellularpathologie*, Berlin 1871.

BIZZOZZERO, *Sulla rigenerazione dell'organismo. — Atti dell'XI Congresso medico*, vol. I.

PERLS, *Lehrbuch der allgemeinen Pathologie*, 1894.

METSCHNIKOFF, *Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation*, Paris 1892.

WEIGERT, *Deutsche Med. Wochenschr.*, 1896, n. 40.

STILLING, u. PFITZNER, *Arch. f. mikr. Anat.*, 1886, vol. 28.

PONFICK, *Ueber Rekreation der Leber. Verhan. d. X int. med. Kongr.*, Berlin 1890.

v. MEISTER, *Ziegler's Beiträge*, 1894, vol. 15.

NOTHNAGEL, *Zeitschr. f. klin. Med.*, vol. II, 1886.

BIZZOZZERO E., *Atti della prima riunione della Soc. ital. di Patol. in Torino*, 1902.

PODWYSSOTZKI, *Ziegler's Beiträge*, vol. II, 1888.

RIBBERT, *Virchow's Archiv*, vol. 120, 1890.

RIBBERT, *Archiv f. Entwickelugsmechanik*, vol. I, 1894.

v. RECKLINGHAUSEN, *Handbuch d. allgemeinen Pathologie des Kreislanfes und der Ernährung*, 1883.

RICHER, *Virchow's Archiv*, vol. 165, 1901, pag. 263.

LOOS, *Ueber Degeneration erscheinungen im Thierreiche*, ecc., Leipzig 1889.

CAPITOLO III.

Anomalie nei processi di moltiplicazione delle cellule e nell'eredità cellulare.

I fenomeni della moltiplicazione cellulare hanno una grande importanza in molti processi patologici e specialmente in quelli, che consistono nella produzione di tessuti nuovi. Secondo alcuni autori, bastano deviazioni, appena apprezzabili, in certi processi di divisione cellulare, per determinare senz'altro la formazione di tessuti assolutamente anormali. Appare quindi evidente l'importanza dello studio delle anomalie nella moltiplicazione delle cellule, e si vede come questo studio costituisca una parte essenziale della citologia patologica.

Tratteremo di queste anomalie, considerando separatamente i vari tipi di moltiplicazione cellulare, che si riscontrano nei tessuti patologici.

Questi tipi si possono ridurre a tre:

1.° *Segmentazione indiretta*, o *mitosi* o *cariocinesi*.

2.° *Segmentazione diretta* o *amitosi*.

3.° *Frammentazione del nucleo.*

Sarebbe qui fuor di luogo fermarsi sul meccanismo normale di questi fenomeni cellulari, e passiamo subito ai caratteri patologici, che in essi possono presentarsi.

I. — Anomalie della cariocinesi.

Le anomalie, riscontrate nei processi cariocinetici, possono essere divise in due grandi categorie: nella prima vanno poste quelle, che dipendono da irregolarità degli atti meccanici della cariocinesi; nella

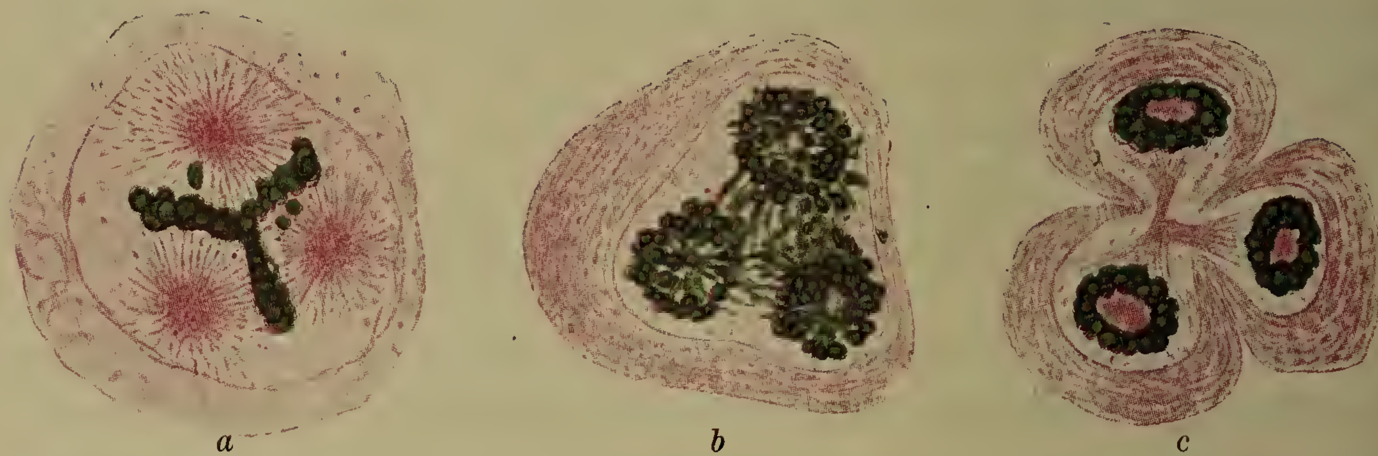


Fig. 197. — Cariocinesi tripolari nelle cellule dei carcinomi. *a* e *b*, *triaster; c, trispirema* con triplice divisione del citoplasma (da Pianese).

seconda categoria se ne comprendono altre, le quali provengono da fatti degenerativi, verificantisi nelle cellule in via di riproduzione.

1. *Anomalie di carattere attivo.* — Le cause delle anomalie, che andremo ora descrivendo, consistono in stimoli alla divisione cellulare, abnormi per intensità o per qualità. In quasi tutti i tessuti adulti, in cui si verifichino affrettate e numerose divisioni cellulari, sono state riscontrate le cariocinesi atipiche; e difatti furono queste ritrovate da Arnold, da Cornil, da Martin, da Tizzoni e Poggi, da Klebs nei carcinomi e in altri tumori a rapido sviluppo. Krompecher, che studiò in questo riguardo 313 tumori, trovò cariocinesi bipolari nel 77 °/₀ di questi, e cariocinesi multipolari nel 23 °/₀. Egli dice, che, di tutte le figure cariocinetiche che si possono trovare in un tumore maligno, circa la metà presenta gravi anomalie, e specialmente quella di aver più poli. Podwyssotzky poi trovò mitosi anomale nel tessuto epatico in rigenerazione; Hertwig nelle uova di echinodermi poste a sviluppare in acqua di mare, contenente certe sostanze tossiche (sali di chinina, ioduro di potassio, ecc.). Schottländèr dimostrò la presenza di cariocinesi atipiche nella cornea infiammata della rana, e

Galeotti determinò artificialmente speciali alterazioni della cariocinesi mediante stimoli chimici, elettrici e termici.

Passiamo adesso a descrivere queste varie forme di cariocinesi atipiche:

a) *Cariocinesi multipolari.* — Queste forme hanno specialmente attirato l'attenzione degli autori sopra citati, e si è affermato, che in ultima analisi, esse dipendono da una scissione multipla (invece che duplice) del centriolo. Esaminiamo alcuni dei casi più semplici:

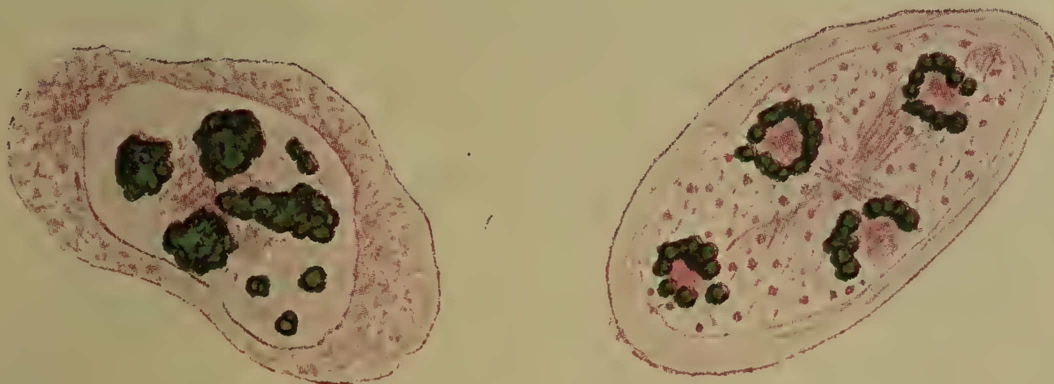


Fig. 198. — Cariocinesi tetrapolari (da Pianese).

1.° *Il centriolo si spezza in tre corpuscoli;* e così si hanno, invece di due, tre corpuscoli polari, i quali si allontanano fra loro, restando collegati da fibrille, che costituiscono tre fusi centrali. Intorno ad essi, al momento delle metafase, si formano tre stelle madri. Allorchè le tre stelle madri si vedono di profilo, la parte cromatica della figura cariocinetica assume una forma ad Y, già descritta da Martin, da Cornil e da altri. Al principio dell'anafase, verso ogni centriolo emigrano la metà di due stelle madri. Ne risultano tre spiremi, e più tardi, tre cellule figlie, di cui ciascuna contiene metà degli elementi cromatici delle altre due (v. fig. 197).

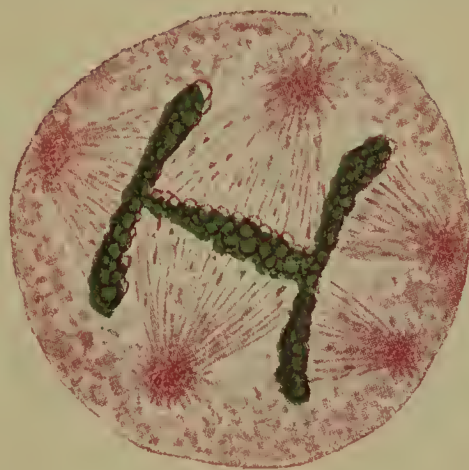


Fig. 199. — Una cariocinesi multipolare in una cellula d'un tumore (da Pianese).

2.° *Il centriolo si divide in quattro;* in questo caso si hanno quattro corpuscoli, riuniti da quattro fusi centrali, che costituiscono un quadrato: ed intorno ad essi si formano quattro stelle madri, collocate in modo che i piani, in cui esse giacciono, formano angoli retti tra loro. L'insieme di queste stelle madri, se il piano ottico passa per i quattro corpuscoli polari, ha l'aspetto di una croce. Al

momento dell'anafase, ad ogni centriolo emigrano la metà di due stelle madri: si formano così quattro spiremi e poi quattro nuclei figli (v. fig. 198).

3.° *Il centriolo si scinde contemporaneamente in più di quattro*



Fig. 200. — *Cariocinesi asimmetrica* in un epitelio epidermoidale di *salamandra*. Ingr. 950 d. (da Galeotti).



Fig. 201. — *Cariocinesi asimmetrica* in una cellula *cancerigna*. Ingr. 950 d. (da Galeotti).

corpuscoli; si formano allora cariocinesi penta-, esapolari ed anche con un numero maggiore di poli. Queste forme sono piuttosto rare; ne sono state tuttavia disegnate alcune assai caratteristiche (v. fig. 199).



Fig. 202. — Risultato di una *cariocinesi asimmetrica* negli epiteli epidermoidali di *salamandra: a*) cellula ipocromatica; *b*) cellula ipercromatica. Ingr. 950 d. (da Galeotti).

In generale si può dire, che si formano tanti fusi céntrali, quanti sono i corpuscoli in cui si è spezzato il centriolo, ed allora i cromosomi si dispongono in altrettante piastre equatoriali, l'insieme delle quali, visto di profilo, ha l'apparenza di una stella a 5, 6 o più raggi. Da tali figure cariocinetiche si formano molti nuclei. i quali, come ben si comprende, vengono a contenere una quantità di cromatina minore di quella contenuta nel nucleo, nel quale si iniziò il processo cariocinetico. Assai sovente, in queste cariocinesi multipolari, alla formazione di nuclei plurimi, non sussegue una corrispondente scissione multipla del citoplasma. Ne risulta quindi una cellula polinucleata, e questo infatti è, secondo alcuni, il modo di formazione delle cosidette cellule giganti.

b) *Cariocinesi asimmetriche.* — Queste forme sono state particolarmente studiate da Hansemann, il quale le trovò nei carcinomi, e dette loro una importanza speciale per la genesi di questi tumori. Le cariocinesi asimmetriche sono principalmente riconoscibili nel principio dell'anafase, perchè allora si formano due stelle figlie di ineguale contenuto cromatico, e questo è il fatto caratteristico, da cui proviene la denominazione di *cariocinesi asimmetrica* (v. fig. 200 e 201).

La conseguenza di una cariocinesi asimmetrica è, come Hansemann particolarmente dimostra, la formazione di due cellule figlie di diverso contenuto cromatico: la cellula più povera di cromatina che, seguendo la nomenclatura proposta da Klebs, si può chiamare *ipocromatica,* è una cellula che ha perduto alcuni dei caratteri ereditari della cellula

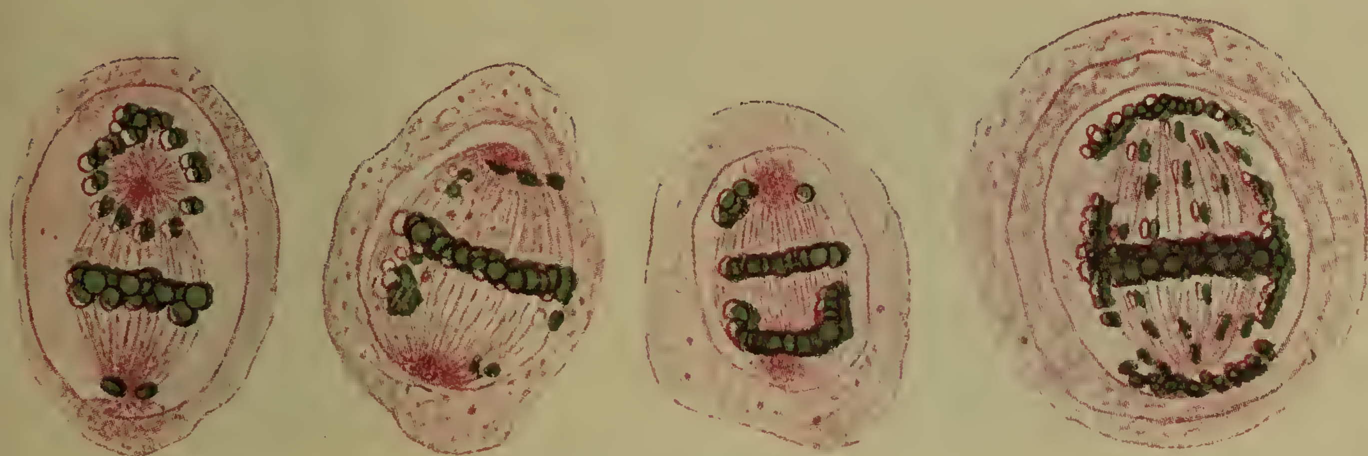


Fig. 203. — Anomalie della cariocinesi nelle cellule dei tumori. Cromosomi aberranti (da Pianese).

madre, che è meno resistente e che probabilmente è incapace di seguitare a riprodursi ed è destinata a perire; l'altra cellula figlia, che viene invece a possedere una maggior quantità di cromosomi, e per la quale è adattata la denominazione di cellula *ipercromatica*, è più vigorosa, più resistente sembra destinata a riprodursi (v. fig. 202).

2. *Anomalie dipendenti da processi degenerativi:* a) *Alterazioni dei cromosomi.* — Processi di cromatolisi, frammentazioni dei cromosomi in cellule, che si trovano in stato di cariocinesi, furono descritti da molti autori. Se la cromatina è in questi casi chimicamente alterata, la cariocinesi si arresta. Hertwig ha osservato alterazioni speciali dei cromosomi nelle uova di echinodermi, sottoposte a raffreddamento. Dopo un raffreddamento di due ore, ha visto gli elementi cromatici rigonfiati, adossati gli uni agli altri, e talvolta fusi insieme in masse irregolari e compatte. Se il raffreddamento era durato meno di due ore, si poteva talvolta osservare il ripristinarsi dei cromosomi e la cariocinesi giungere a termine. Altre volte è stato osservato, che alcune masse cromatiche non prendono parte, durante la profase, alla costi-

tuzione del filamento dello spirema: esse rimangono allora inerti e si possono osservare vicino alle figure cariocinetiche, come corpi estranei. Tali elementi sono stati variamente interpretati da diversi autori e talvolta sono stati considerati come nuclei accessori o come parassiti.

Recentemente Amato ha studiato le alterazioni dei cromosomi prodotte dai raggi X sugli spermatogoni e sugli spermatociti in cariocinesi, ed ha constatato vacuolizzazioni di questi elementi cellulari e forme irregolari di essi, che preludiano ad un processo di disgregazione granulare. Altre volte, in ispecie nello stato di spirema, le anse cromatiche appaiono ingrossate o fuse insieme.

b) *Anomalie provenienti da alterazioni dei fusi acromatici.* — Le

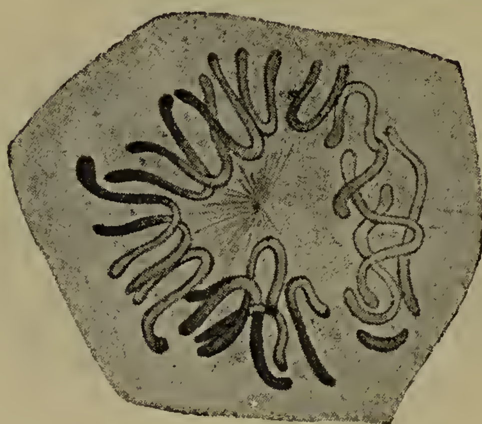


Fig. 204. — *Cariocinesi anomala* (sperimentalmente provocata) in un epitelio epidermoidale di *salamandra*. Dispersione di alcune anse della stella madre. Ingr. 950 d. (da Galeotti).



Fig. 205. — *Cariocinesi anomala* in un epitelio epidermoidale di *salamandra*. Rottura del fuso centrale e spostamento delle due stelle figlie. Ingr. 950 d. (da Galeotti).

alterazioni dei fusi hanno naturalmente un'importanza assai grande nella produzione delle anomalie cariocinetiche. Dermoor e Devildemann ottennero, mercè l'influsso di certi anestetici, una paralisi più o meno duratura del citoplasma e contemporaneamente una paralisi degli elementi acromatici delle figure cariocinetiche: videro allora arrestarsi il processo cariocinetico, che poi poteva talvolta proseguire, dopo cessato l'influsso paralizzante. Hansemann, potè osservare, in conseguenza di parziali lesioni dei semifusi, il disperdimento di certi cromosomi, i quali, perduta così la loro connessione con i corpuscoli polari, non potevano più seguire il loro cammino normale nell'anafase: questi *cromosomi aberranti o dispersi* restano sempre estranei alla figura cariocinetica e ulteriormente degenerano e vengono distrutti dal citoplasma. Hacker ha pure visto di tali cromosomi aberranti in cellule embrionali di *cyclops:* egli dice, che talvolta si distaccano delle piccole

masse cromatiche dallo spirema in formazione: esse rimangono in principio alla periferia del nucleo, poi si vedono nella regione equatoriale alla fase del diaster, e poi diventano sempre più periferiche, allontanandosi dal fuso cariocinetico al tempo del dispirema. Anche altri osservarono, che le lesioni degli elementi acromatici, dipendenti specialmente da processi degenerativi, che colpiscono il citoplasma, o da formazioni di vacuoli, o dalla entrata di parassiti nel citoplasma, determinano la dispersione dei cromosomi, a cui le fibrille alterate o distrutte facevano capo (v. figg. 203 e 204). La rottura del fuso centrale, se avviene nel periodo della metafase, rende impossibile il compimento del processo cariocinetico: se ha luogo dopo che le stelle figlie si sono costituite, ne risulta uno spostamento delle stelle figlie medesime, le quali non serbano più la loro posizione tipica una di fronte all'altra (v. fig. 205). Consimili alterazioni sono state anche constatate da Amato negli esperimenti sovra citati, fatti con i raggi di Röntgen. Anche negli spermatogoni e negli spermatociti, esposti a questi raggi, si possono vedere le conseguenze dell'alterazione e della rottura degli elementi acromatici, e cioè la dispersione dei cromosoni e lo spostamento delle stelle figlie o di parte di esse.

II. — Amitosi e sue anomalie.

Come è noto, si intende per *segmentazione diretta o amitosi* la scissione del nucleo e del citoplasma in due parti, senza che tal processo sia complicato da modificazioni dei vari elementi nucleari e protoplasmatici.

Fu osservata per la prima volta dal Remak nel 1850; più tardi fu vista nei tessuti in rigenerazione (Arnold, Flemming), nei tessuti iperplastici (Cornil, Verner), nelle neoformazioni infiammatorie (Overlach), nei granulomi (Siegenbeeck van Heukelom), nei prodotti tubercolari, sifilitici e leprosi (Unna), ove specialmente l'amitosi contribuisce alla costituzione delle cellule giganti, in quasi tutti i tumori, ma specialmente nei sarcomi e nei carcinomi (Arnold, Cornil, Vitalis, Müller, Askanazy, Krompecher ed altri).

Per la maggior parte degli autori il nucleolo resta indifferente al processo amitotico, ed il nucleo si divide, per strozzamento, in due parti presso a poco eguali; spesso il citoplasma segue la divisione del nucleo, strozzandosi anche esso e dividendosi in due; alcune volte però questa scissione non si verifica.

Ricerche più recenti, fatte specialmente sui sarcomi (Trambusti,

Nedjelsky) e sui carcinomi (Pianese, Hansemann), hanno messo in evidenza la funzione del nucleolo nell'amitosi a conferma di quanto Remak aveva osservato ed hanno accertato, che in generale il primo impulso alla divisione parte da questo elemento nucleare.

Secondo Trambusti e Nedjelsky, l'amitosi avviene in due modi: in alcuni casi il nucleolo, che spesso è collocato eccentricamente, si dispone nel piano equatoriale del nucleo si allunga, prendendo una

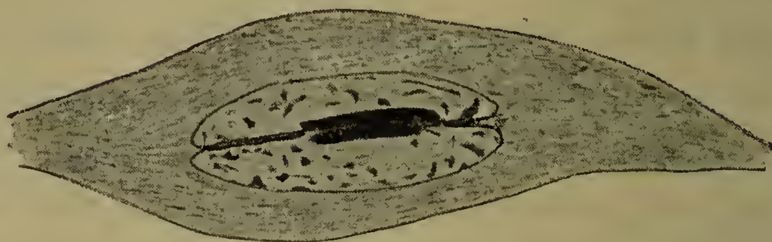


Fig. 206. — Cellula di un *sarcoma* della pelle con *scissione diretta* del nucleo (da Trambusti).

configurazione a biscotto; poi nella sua parte mediana compare uno strozzamento, che diviene sempre più evidente, finchè le due metà del nucleolo, che tendono ad allontanarsi tra loro, non restano più



Fig. 207. — *Amitosi* in una cellula di un *cancro* del labbro. Scissione del nucleolo e del nucleo. Il citoplasma è rimasto indiviso (da Nedjelski).



Fig. 208. — *Amitosi* in una cellula di un *cancro* dell'ovaio. È già avvenuta la scissione del nucleo e del citoplasma, mentre il nucleolo non è ancora scisso (da Nedjelski).

riunite che per un sottile filamento, il quale infine si spezza. Contemporaneamente a questa scissione del nucleolo compaiono nella parete del nucleo, in due punti opposti del suo piano equatoriale, due piccole invaginazioni, talvolta due piccole scissure, le quali, approfondandosi, causano lo strozzamento del nucleo e la sua completa divisione (Trambusti).

In altri casi comincia a comparire, verso la metà del nucleo, una incisura circolare, che si approfonda sempre più, mentre in corrispondenza di essa si forma come una piastra nucleare, che passa per il mezzo del nucleolo e lo divide in due (v. fig. 206). Secondo i vari

autori, che si sono occupati di tale argomento, si deve ammettere, che in questi processi di divisione, nucleolo, nucleo e citoplasma si comportino in un modo interamente indipendente, e, mentre talvolta uno di essi si divide, gli altri due o si dividono assai più tardi o non si scindono affatto. Secondo Nedjelsky si ha talvolta la scissione del nucleolo e del citoplasma e non quella del nucleo, talvolta la scissione del nucleo e non quella del nucleolo e del citoplasma, ecc. (v. fig. 207 e 208).

In ogni modo è certo, che in tutte le neoformazioni e in tutti i tessuti patologici si hanno processi amitotici, che decorrono in modi differenti tra loro e che conducono talvolta alla formazione di nuove cellule, talvolta ad una semplice moltiplicazione dei nuclei in una cellula rimasta indivisa.

Quale valore ha l'amitosi nell'accrescimento e nel ripristino dei tessuti? Bisogna distinguere fra amitosi non seguita da divisione del citoplasma e quella che conduce alla formazione di due individualità nuove.

La prima, che si verifica costantemente nelle cellule giganti, non ha il valore di un processo di divisione cellulare, ma è destinata a ristabilire, coll'aumento della superficie nucleare, il rapporto nucleo-plasmatico normale in un elemento, del quale il volume cellulare, e perciò la potenzialità fisiologica, si accresce.

La seconda, la vera divisione amitotica secondo Flemming, ha solamente negli invertebrati una considerevole importanza per la rigenerazione; nei vertebrati ha un valore minimo e si presenta soltanto in condizioni patologiche (Chun) e non produce in ogni caso tessuti capaci di sviluppo ulteriore.

III. — Frammentazione del nucleo.

Per *frammentazione del nucleo* intendiamo una divisione di esso in più porzioni di eguale o ineguale grandezza, divisione che si effettua in punti diversi ed in modo irregolare, talchè le superfici di frammentazione dei varii pezzi nucleari non combinano in genere regolarmente tra loro.

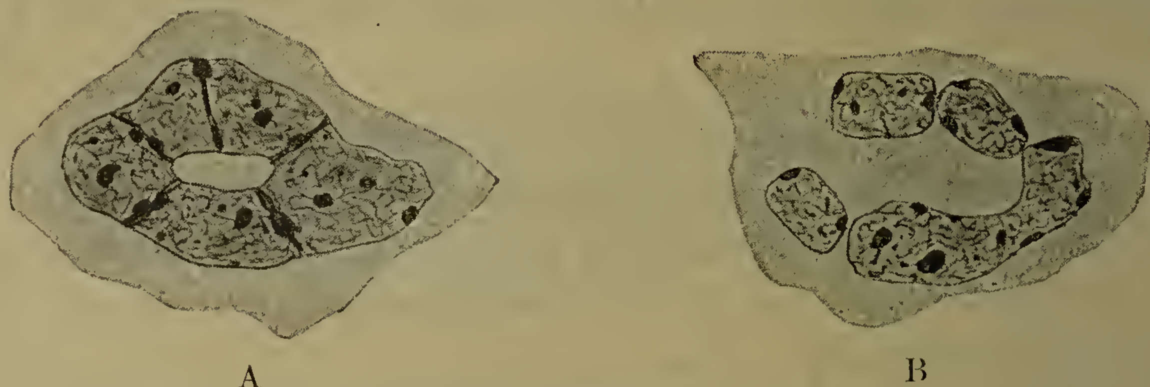
I processi di frammentazione furono descritti da van Beneden e da Arnold, che li riscontrò particolarmente in tumori, e poi anche in cellule appartenenti a tessuti normali (midollo delle ossa, ghiandole linfatiche).

Secondo Arnold si debbono distinguere due processi di frammentazione:

la *frammentaziome indiretta*, caratterizzata da aumento e da cangiamenti di disposizione della cromatina;

la *frammentazione diretta*, in cui la cromatina rimane invariata.

La *frammentazione indiretta* somiglia alla cariocinesi, ma ne differisce per la conservazione della membrana nucleare e per la mancanza di figure acromatiche e di movimenti ben definiti dei cromosoni. Arnold



Fi. 209. — Frammentazione nel nucleo in una cellula di un *sarcoma* dell'utero. A, trasformazione anulare del nucleo; B, scissione del nucleo in quattro nuclei figli. Ingr. 950 d. (disegno originale).

ammette che vi siano forme intermedie, le quali riuniscono la frammentazione alla mitosi, con una serie di processi di scissione, di cui il carattere principale è rappresentato dalle trasformazioni subìte dalla cromatina, con lo scopo ch'essa venga ripartita egualmente tra i nuclei figli. Nella mitosi questa tendenza resulta al massimo soddisfatta.

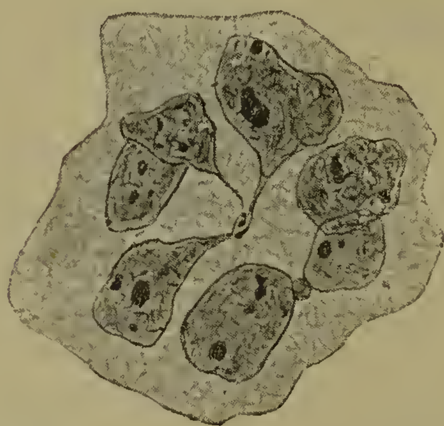


Fig. 210. — Frammentazione del nucleo in una cellula di un *sarcoma* (da Nedjelsky).

Queste osservazioni di Arnold furono confermate da altre, compiute da Werner sulle cellule giganti, da Schottländer sulle cellule della cornea infiammata, da Hess sulla milza di topi infettati col carbonchio, da Geelmuyden sulle cellule a mieloplaxi, da Glockner sugli endoteliomi.

Göppert e Flemming hanno poi descritto uno *speciale processo di frammentazione indiretta*, che merita una breve menzione. Nel nucleo si forma una invaginazione infundibuliforme che, giungendo fino alla faccia opposta, trasforma il nucleo in un anello, il quale si strangola dapprima in un punto, poi si rompe e si cangia in un semi-anello: questo, seguitando a strangolarsi, si frammenta in più pezzi, ciascuno dei quali diviene poi un nucleo figlio. Talvolta la frammentazione del nucleo anulare è simultaneamente molteplice (v. figg. 209 e 210).

La *frammentazione diretta* differisce dalla precedente principalmente perchè nel nucleo non comparirebbero, prima della sua divisione in tanti nuclei figli, modificazioni degli elementi cromatici. Anche questo processo conduce alla simultanea formazione di più nuclei figli, provenienti dal nucleo primitivo, che si spezza in più parti.

Nella frammentazione diretta la distribuzione della cromatina nei nuclei figli è anche più irregolare e questi mostrano caratteri di deperimento.

IV. — L'EREDITÀ CELLULARE E LE SUE ANOMALIE.

Delle teorie generali sull'eredità, che abbiamo esposto nel cap. X della parte II si possono fare applicazioni per la discendenza da cellula a cellula, considerando gli elementi anatomici come organismi *ex se*.

In generale le cellule somatiche si riproducono trasmettendo, per la presenza di un plasma ereditario, i propri caratteri; si ha quindi la conservazione della specificità dei tessuti non ostante che in alcuni di essi si accrescano o si rinnuovino gli elementi anatomici. D'altra parte talvolta, specie in certi periodi della vita dei singoli esseri (sviluppo embrionario, rigenerazione), da cellule dotate di certi caratteri sorgono cellule fornite di altre qualità, onde è possibile la costituzione di tessuti vari, da cellule originariamente eguali.

Ma solamente le cellule sessuali racchiudono un plasma germinativo totipotente, secondo il concetto di Weismann, cioè destinato a sviluppare tutti i caratteri di un nuovo organismo.

Questi fatti hanno una parte importantissima nello svolgersi di tanti processi cellulari fisiologici e patologici, quindi non sarà inutile una brevissima trattazione di essi.

1. *Differenziazione.* — Per *differenziazione* intendiamo quel fatto di riproduzione, per cui risultano cellule figlie diverse dalle cellule madri. Dalle cellule eguali dell'ectoderma, p. es., sorgono, per differenziazione, le cellule dei centri nervosi, gli epiteli di rivestimento, certi epiteli ghiandolari, tutti elementi assai diversi tra loro.

Il processo della differenziazione è, nell'ontogenesi, progresssivo, e le cellule raggiungono il loro ultimo limite evolutivo a diversi momenti della vita embrionale o soltanto quando l'organismo è divenuto adulto. Raggiunto questo limite, si dice che le cellule sono *intieramente differenziate*, che hanno raggiunto il massimo grado di *specificità*.

Sui *fattori della differenziazione* esistono opinioni diverse, e ciò

appunto, secondo che si segua una teoria epigenetica o una teoria preformista.

Per i seguaci delle teorie epigenetiche, tali fattori sarebbero agenti *estranei* alla sostanza dell'embrione, quali l'accrescimento della sostanza nucleare, con susseguente aumento del numero dei nuclei e delle cellule, la correlazione tra i vari elementi cellulari e tra i vari organi, infine le azioni dell'ambiente esterno, sotto forma di variazioni nella quantità di materiali nutritizi, di temperatura, ecc. (Hertwig). I preformisti invece (Weismann) ammettono, che già esista prestabilito nell'uovo il piano delle ripartizioni del plasma germinativo e della successione, con cui si dispiega l'entrata in azione dei singoli determinanti, dimochè le cause della differenziazione ontogenetica sarebbero *interne* alle cellule, come inerenti al plasma germinativo, fino dalle sue più lontane origini. Ciò non toglie, ed anzi Weismann lo ammette espressamente, che anche stimoli esterni di varia natura possano far variare in certi gruppi di cellule i determinanti attivi, possano spingere i plasmi di riserva ad una attività insolita: e così si avrebbero, per cause esterne, variazioni ed anomalie nella trasmissione dei caratteri ereditari tra le cellule, si avrebbe la rigenerazione, ecc.

Il *grado di differenziazione*, raggiunto dalle varie cellule allo stato di maturità, è diverso; ma come si può giudicare, se una data cellula abbia raggiunto l'ultimo limite della sua capacità evolutiva, cioè la sua *specificità assoluta*, e se in questo stato essa sia più differenziata di un'altra?

Questo limite è fisso per ciascun tipo cellulare, ma naturalmente il grado di differenziazione non è eguale per tutte le cellule, e varia a seconda della loro funzione specifica. Gli epitelii di rivestimento, i leucociti, sebbene siano pervenuti al massimo della loro capacità di differenziazione, non hanno un'organizzazione così complicata come gli elementi muscolari e nervosi; e lo stabilirsi di tale differenziazione più elevata richiede un periodo di tempo di gran lunga maggiore nel secondo caso che nel primo.

Il grado di differenziazione, raggiunto da una specie di cellule, può essere stabilito con criterii morfologici e funzionali.

Quanto più semplice è la costituzione di una cellula, quanto più essa si avvicina al tipo schematico di una massa di protoplasma omogeneo, contenente un nucleo, semplice per forma e contenuto, tanto meno è differenziata. La comparsa di organi cellulari (fibrille contrattili o conducenti, ciglia, granuli, ecc.), o di sostanze chimicamente diverse dal protoplasma, capaci di funzionare (clorifilla, emoglobina), sta ad indicare un grado di differenziazione più elevato.

Il criterio funzionale consiste in questo. Le cellule totipotenti posseggono, in attività o potenzialmente, la capacità di tutte le funzioni elementari o speciali, che la sostanza vivente può svolgere. Durante la differenziazione avviene come una *divisione del lavoro,* e alcune cellule si incaricano di disimpegnare specificamente certe funzioni e altre altre. Le cellule poco differenziate si trovano a possedere varie capacità funzionali insieme: in quelle altamente differenziate si ha la preponderanza assoluta di una qualche funzione (divenuta allora specifica per la cellula) a scapito delle altre.

Così, per es., si può dire, che i leucociti, che sono capaci di muoversi, di esercitare la fagocitosi, di secernere certe sostanze (leucociti granuliferi), di riprodursi con frequenza, sono cellule meno differenziate, che non le fibre muscolari, in cui tutte le capacità funzionali si riducono alla contrazione, che non i corpuscoli rossi adulti, nei quali la funzione respiratoria, è divenuta specifica e ogni altra è scomparsa, perfino quella della riproduzione.

Passiamo adesso ad esaminare altri fatti, che stanno parzialmente in contrapposizione con quelli, che abbiamo ora preso in esame, ed ai quali si può attribuire, almeno nei vertebrati, un carattere essenzialmente patologico.

2. *Sdifferenziazione* (*Anaplasia*). — Questa parola è stata introdotta nella patologia, per indicare certe anomalie dei fatti di eredità, le quali conducono alla formazione di elementi speciali, che talvolta hanno una vita transitoria, talvolta permangono lungamente ed hanno allora un espresso carattere patologico. Per *sdifferenziazione* si intende un ritorno di certi tessuti verso stadi precedenti nel loro sviluppo ontogenetico. Che ciò talvolta realmente avvenga, è dimostrato particolarmente dalle osservazioni sui processi rigenerativi, che in seguito esporremo.

Secondo le ipotesi di Naegeli, di Hertwig, di De Vries, le quali presumono che in ogni cellula, anche compiutamente sviluppata, esista latente un idioplasma, eguale a quello, che si trova nell'uovo, si dovrebbe ammettere che da una cellula qualsiasi, si potesse riformare tutto un organismo, il che negli animali superiori certo non si verifica, mentre con ciò sta in accordo l'ipotesi di Weissmann, la quale esclude *a priori* tale eventualità.

La capacità di sdifferenziazione è assai diversa nelle varie specie animali. In molti invertebrati è estesissima: le ricerche di Driesch, di Child, di Schultz hanno messo in evidenza, in alcune specie, una vera e propria reversibilità dei fenomeni d'accrescimento e di sviluppo. Schultz dimostrò che, per effetto dell'inanizione, gli organi copulatori

delle *planarie* ripercorrono a ritroso il cammino fatto durante lo sviluppo, per differenziarsi poi di nuovo. Schultz definisce questi fenomeni come *riduzioni*, Child come *ringiovanimento*. Quest'ultimo Autore rileva che la rigenerazione di frammenti di planarie determina una vera riorganizzazione di tutto l'individuo; il pezzo rigenerato è in realtà un animale ringiovanito. Anche in condizioni fisiologiche vi sono planarie che si moltiplicano unicamente per divisione trasversa, senza intervento di riproduzione sessuale, perfino per la durata di 10 anni.

I metodi col biometro di Tashiro e col cianuro di potassio destinati a saggiare l'attività del metabolismo di questi organismi (pag. 744) dimostrano che sono effettivamente ringiovaniti. L'uomo ed i vertebrati superiori si distinguono per la limitazione della loro capacità di regressione e di ringiovanimento; quest'è ammesso anche da Child il quale pure assegna limiti molto estesi alla capacità di ringiovinimento delle cellule. Occorre inoltre distinguere fra i varii tessuti di vertebrati; in alcuni tessuti più differenziati, come il tessuto nervoso, questa capacità è nulla; nei tessuti ad elementi labili può essere più elevata.

Per il grado della sdifferenziazione possiamo dire in generale, che le cellule epiteliali conservano i caratteri principali degli epiteli, che le cellule del connettivo restano tali, assumendo però caratteri embrionarii, ecc. Questo fatto confermerebbe l'ipotesi di Weismann, che cioè il plasma somatico accessorio contenga soltanto un numero limitato di determinanti, poichè se ogni cellula contenesse, come l'uovo tutto *l'idioplasma*, se l'essere intiero sonnecchiasse come dice Vöchting, in ogni cellula, la sdifferenziazione dovrebbe teoricamente essere illimitata. Ma l'ipotesi di Weismann non spiega casi di ringiovanimento estesissimo di cui abbiamo fatto cenno più sopra a proposito delle planarie.

Ribbert espone molti esempi di metamorfosi, che subiscono le cellule dei tessuti in rigenerazione, prima che esse abbiano acquistato la capacità di riprodursi. Così egli vide cellule connettivali ed endoteli divenir più ricche di protoplasma, epiteli cilindrici diventar cubici, ecc., tutte alterazioni queste, che corrispondono al tipo normale di uno stadio di sviluppo anteriore, e proprio delle cellule stesse. Nella rigenerazione delle ghiandole prendono la parte più attiva gli elementi meno differenziati dei condotti escretori, e questi, dopo essersi moltiplicati e aver dato origine ad elementi embrionali, disposti in alveoli, si differenziano di nuovo, riproducendo cellule dotate di proprietà specifiche, come sono quelle delle ghiandole compiutamente sviluppate e normali.

La sorte ulteriore delle cellule sdifferenziate è varia nei diversi

casi: allorchè si tratta di rigenerazione, ricomincia un processo di differenziazione nello stesso senso, in cui essa avvenne, nei periodi dello sviluppo embrionario, in altri casi le cellule rimangono sdifferenziate: finalmente in altri casi la successiva differenziazione avviene in modo diverso da quello embrionario e si ha allora la *metaplasia.*

Riguardo al secondo caso, che cioè le cellule sdifferenziate rimangono tali, si ha allora la produzione di un tessuto nuovo, dotato di caratteri più o meno espressamente embrionari (*anaplasia*). Tale è il caso dei tumori.

È stato Hansemann che per primo ha sostenuto, che i carcinomi provengano da processi di sdifferenziazione, determinati da cariocinesi asimmetriche. Per queste cariocinesi qualche cellula perderebbe i suoi carratteri specifici, e si ridurrebbe ad una cellula quasi embrionaria (*anaplastica*), dotata di una grande capacità riproduttiva e di una certa indipendenza funzionale di fronte ai legami, che esistono tra le varie cellule normalmente differenziate. Così, da una simile cellula, sorgerebbe un tessuto embrionario, atipico, dotato di caratteri differenti da quelli, che possiede il tessuto, su cui il tumore si è impiantato. Ma a questa teoria molte critiche sono state rivolte, nè essa ha fatto in realtà progredire le nostre conoscenze sull'istogenesi dei tumori.

3. *Metaplasia.* — Questa denominazione fu introdotta da Virchow per indicare la trasformazione di un tessuto in un altro. La metaplasia ha luogo, come si è detto, quando cellule sdifferenziate tornano ad evolversi in un senso diverso da quello avvenuto durante l'ontogenesi.

La capacità di metaplasia nelle *clavelline* (ascidie) è quasi illimitata; pure nei crostacei è molto estesa. Per i vertebrati Colucci e poi Wolff dimostrarono la possibilità di una rigenerazione metaplastica del cristallino dal bordo irideo.

Per tutti gli altri tessuti dei vertebrati superiori e dell'uomo vale, con rare eccezioni, la legge della specificità cellulare, che è sintetizzata nella formula: *ogni cellula da una cellula della stessa natura.*

Però, in condizioni morbose, il fenomeno della metaplasia fu sicuramente constatato; i suoi fattori sono assai oscuri. Certamente hanno importanza le modificazioni nelle condizioni di vita delle cellule; alterazioni dei succhi nutritivi, delle connessioni nervose; azioni meccaniche e chimiche che alterano la funzione specifica delle cellule. Riferiamo i seguenti esempii di metaplasia:

L'epitelio della cistifellea, dell'utero, del tratto respiratorio, delle vie urinarie, del retto, della cassa del timpano può divenire pavimentoso stratificato e successivamente corneificarsi, acquistando caratteri simili a quelli dell'epidermide.

Inoltre l'epitelio dell'esofago e della vescica può divenire cilindrico e vi possono apparire cellule mucipare. Gli elementi dei canalicoli biliari possono trasformarsi in cellule epatiche.

Il connettivo ordinario può trasformarsi in connettivo mucoso od adiposo, in cartilagine od in osso. Si ripetono in tal caso le trasformazioni dei tessuti di sostegno durante l'ontogenesi, ma in sede abnorme: ciò può avvenire nella sclerotica, nella coroide, nelle meningi, nelle tonsille, nel rene, nei corpi surrenali, nel testicolo, nei polmoni, ecc.

Si può imaginare che la metaplasia avvenga tanto per differenziazione diretta delle cellule di un tessuto, quanto per una sdifferenziazione, seguita da una differenziazione in direzione diversa. Ma la prima è dubbio che avvenga e se mai è rara, mentre la metaplasia indiretta, paragonabile alla sdifferenziazione embrionaria, è di gran lunga più frequente.

Non debbono essere confusi colla metaplasia gli adattamenti dipendenti da cause meccaniche, come l'appiattimento degli epitelii per aumento di pressione. Come pure nulla ha di comune colla metaplasia la comparsa di tessuti abnormi in un organo, dipendente dalla persistenza ed evoluzione di residui embrionali, come la presenza di cartilagine nelle tonsille, per la permanenza di vestigi del 2.° arco branchiale.

Una singolare varietà di metaplasia è quella che è stata riscontrata nel testicolo e nell'ovario; questi organi sono sovente sede di tumori metaplastici di complicata struttura, che furono denominati *embriomi* o *teratomi* o *cisti dermoidi;* nei medesimi furono riscontrati i tessuti più svariati, di origine sia ectodermica (frammenti di tegumento e di tessuto nervoso, formazioni simili a globi oculari, peli, ecc.), che mesodermica (osso e cartilagine, fibre muscolari striate) ed entodermica (denti, epiteli cilindrici e vibratili simili a quelli delle vie digerenti e respiratorie).

La genesi di queste formazioni è assai oscura; non vi è alcun dubbio che si tratta di tessuti embrionali, che sono andati incontro ad una incompleta e tumultuaria differenziazione. Ma d'onde trassero origine? Waldeyer, per i teratomi dell'ovario, suppone che derivino da uova non fecondate, che si siano sviluppate in modo analogo a uova partenogenetiche, dando origine ad un embrione atipico. Ma tale ipotesi non vale a spiegare i teratomi del testicolo, a meno di non supporre che in tali casi sussistesse un ermafroditismo vero.

Altri Autori suppongono, che gli embrioni derivino da un globulo polare fecondato e rimasto aderente al germe in via di sviluppo, e

successivamente incluso nell'embrione; ma non vi è esempio, neppure negli animali, di fecondazione e di sviluppo dei globuli polari.

L'ipotesi più convincente è che i teratomi provengano da uno dei blastomeri, che dapprima si sia separato dal germe, non prendendo parte alla costituzione dell'embrione, e successivamente sia rimasto in esso incluso e si sia differenziato per conto proprio, in modo non sostanzialmente diverso da quel che accade nella separazione sperimentale dei due blastomeri di un uovo di anfibio.

Appunti bibliografici.

Sulla *riproduzione cellulare* e sulle sue anomalie vedi:

Flemming, *Zellsubstanz, Kern- und Zelltheilung*, 1882.
Rabl, *Ueber Zellheilung*, *Anat. Anz.*, 1889.
Heidenhain M., *Ueber Kern und Protoplasma.* — Kölliker's *Festchrift*, 1882.
Strassburger, *Zellbindunge und Zelltheilung*, 1880.
Martin, *Virchow's Arch.*, vol. LXXXVI.
Hansemann, *Virchow's Arch.*, volume CXIX, 1890. — *Virchow's Arch.*, volume CXXIII, 1891.
Klebs, *Allgemeine Pathologie*, vol. II, Jena 1889.
Denys, *La cytodiérèse de cellules epithéliales et des petites cellules incolores de la moëlle des os*, 1886.
Hertwig O. u. R., *Ueber den Refruehtungs- und Theilugsvorgang des thierischen Eies unter dem Einfluss äusserer Agentien*, Jena, 1887.
Stroebe, *Ziegler's Beiträge*, 1891
Lustig e Galeotti, *Ziegler's Beiträge*, vol. 14, 1893.
Trambusti, *Ziegler's Beiträge*, vol. 21, pag. 88, 1897.
Loewit, *Biologische Centralblatt*, 1891, vol. XI.
Schottlaender, *Arch. f. mikr. Anat.*, vol. 31.
Amato, *Zeitschr. f. Röntgenkunde und Radiumforschung*, vol. XIII, 1911.
Sulle *anomalie della eredità cellulare*, vedi:
Ribbebt, *Virchow's Arch.*, vol. 157, pag. 106.
Bard, *Le specificité cellulaire*, *Scientia*, n. 1.
Naeceli, *Mechanik-physiologische Theorie der Abstammungslehre*, München 1881.
Roux, *Gesammelte Abhandlungen über Entwickelungsmechanik der Organismen*, Leipzig 1896.
Weismann, *Das Keimplasma. Eine Theorie der Vererbung*, Jena 1892.
Darwin, *De la variation des animaux et des plantes à l'étal domestique*, Paris 1879.
Spencer, *Die Principien der Biologie*, 1876.
De Vries, *Intracelluläre Pangenesis*, Jena 1889.
Hertwig, *La cellule et les tissus.* Trad, franc., Paris 1894. — *Zeil- und Streitfragen der Biologie. I. Präformation oder Epigenesis?* 1894, 1897, Jena.
Delage, *La structure du protoplasme et les thèories sur l'hérédité*, Paris 1895.
Roux W., *Archiv für Entwiekelungsmechanik*, vol. I, fasc. 4.
Hansemann, *Studien über die Specificität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen*, Berlin, Hirschwald 1893.

Ribbert, *Ueber die Rückbildung von Zellen und Geweben und über die Entstehung der Geschwülste Bibl. Med. C. H.*, 1, 1897.
Wilms, *Ziegler's Beiträge*, vol. 19, fasc. 20.
Waldayer, *Arch. f Gynäcologie*, vol. I, 1870.

CAPITOLO IV.

Anomalie della secrezione cellulare.

I. — Aspetti morfologici della secrezione cellulare.

Gli studi sulla secrezione, per quello che riguarda la fisiologia cellulare, sono abbastanza progrediti: invece nel campo della patologia, le anomalie della secrezione, quali alterazioni della funzionalità secretoria della cellula, non sono stati ancora esaurientemente osservati e descritti, tantochè a questo capitolo della patologia cellulare, che dovrebbe essere dei più importanti, non possiamo dare che uno sviluppo assai limitato.

Per non uscire dal campo che qui ci spetta, noi non potremo prendere in esame le anomalie delle secrezioni, considerandole dal punto di vista dell'importanza e dell'effetto, che esse possono avere sull'organismo, di cui gli elementi secernenti fanno parte, ma ci dovremo occupare esclusivamente delle alterazioni dei processi secretori, per riguardo alle cellule in cui si svolgono.

Il concetto di ghiandola, che in origine era limitato a quegli organi a struttura particolare che riversano il secreto per la via di un canale escretore in una superficie libera, fu più tardi molto esteso. Si considera oggi come ghiandolare qualunque elemento, che, per l'attività del suo protoplasma, produca una sostanza specifica e la riversi sia sopra una superficie libera (*secrezione esterna*), sia nella corrente sanguigna (*secrezione interna*). Altri considerano come secernenti perfino le cellule del villo intestinale, in quanto ad esse spetta la funzione di assorbimento e di elaborazione delle sostanze alimentari.

Le ricerche eseguite su tessuti ghiandolari normali, in vari periodi della loro attività, hanno mostrato che l'attività secretoria è sempre accompagnata da evidenti modificazioni morfologiche. In altre parole è sempre possibile ricostruire, mediante le osservazioni al microscopio, i processi fondamentali della secrezione cellulare.

Noi ci accontenteremo di illustrare qualche esempio di elemento

secernente, nel quale le modificazioni morfologiche, che accompagnano il processo di secrezione, sono più appariscenti e meglio studiate.

Le numerose ricerche sul quadro morfologico della secrezione iniziate



Fig. 211. — Cellule del pancreas di *geotriton fuscus* con condriosomi e granuli di secreto nella parte distale, con paranucleo e dittosomi.

da R. Heidenhain e proseguite da Altmann, da Galeotti e da molti

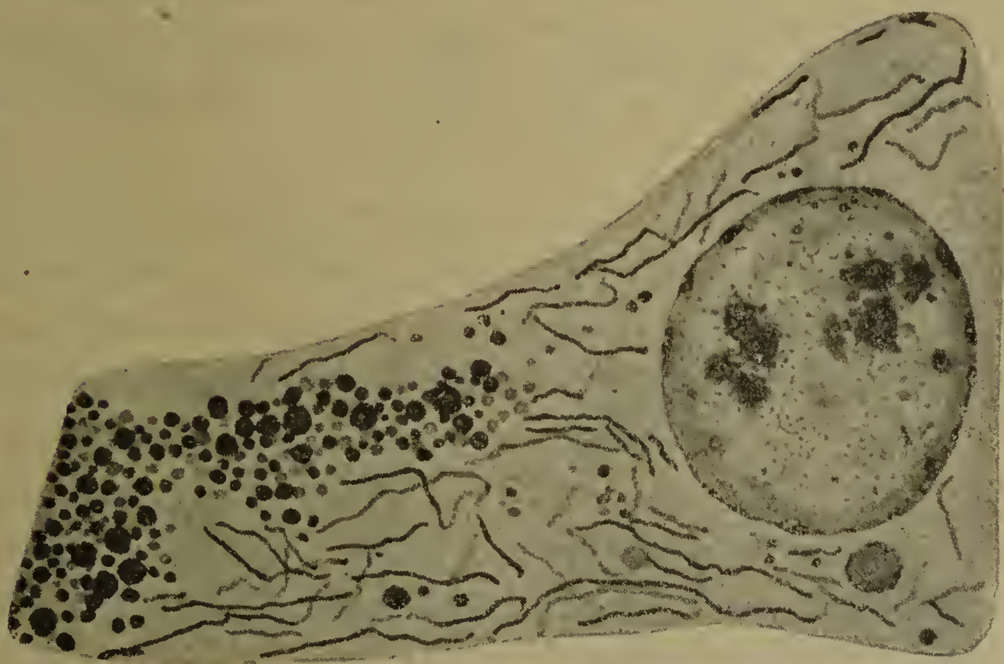


Fig. 212. — Cellula di una ghiandola linguale di *geotriton fuscus*, con condriosomi e granuli di secreto nella parte distale e paranucleo.

altri furono integrate cogli importanti studi di Langley su ghiandole viventi. Si potè così dimostrare che i fermenti appaiono quasi sempre nelle ghiandole in forza di granuli intracellulari, costituiti da *zimo-*

geno, il quale è una sostanza che precede il secreto definitivo; inoltre si constatò che il contenuto in granuli corrisponde esattamente alla quantità di fermento.

1. *Cellule ghiandolari sierose.* — I granuli più cospicui prendono origine da granulazioni minutissime, le quali deriverebbero secondo alcuni Autori da frammentazione dei condriosomi, mentre altri ritengono che i condriosomi non prendono parte diretta alla formazione dei granuli.

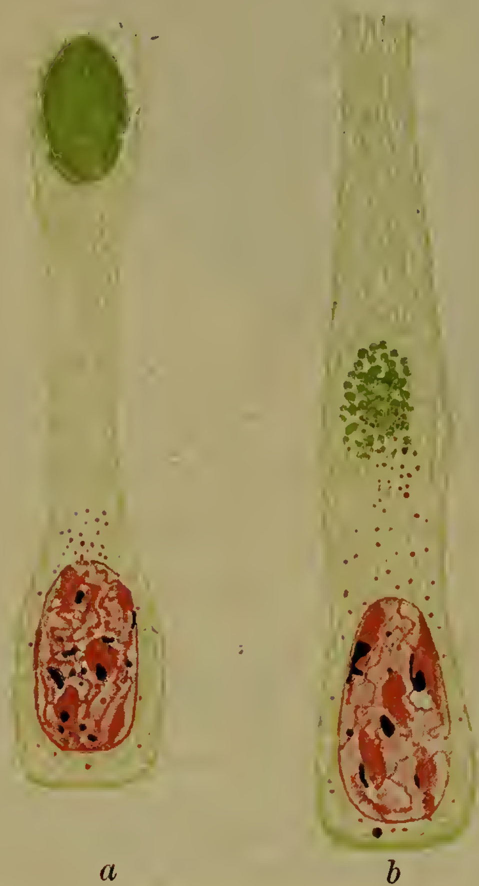


Fig. 213. — Secrezione della mucina negli epiteli intestinali di *geotriton*: *a*, una cellula nel momento in cui termina un atto secretorio e ne incomincia un altro; una goccia di mucina sta per uscire dalla cellula, mentre nuovi granuli secretori si formano vicino al nucleo; *b*, periodo intermedio dell'atto secretorio; alcuni granuli hanno cambiato di costituzione chimica e stanno per formare una goccia di muco. Ingr. 1050 d. (da Galeotti).

I granuli più minuti crescono e spesso modificano la loro costituzione, diminuendo di densità e diventando più ricchi di acqua e più solubili.

Durante la fase di riposo, la cellula appare piena di grossi granuli, in modo che una parte dei condriosomi, e specialmente quelli che si trovano nella parte distale della cellula spesso ne restano mascherati. Più tardi i granuli si trasformano in secreto, il quale vien riversato nel lume ghiandolare, ed allora i granuli restano addensati solamente lungo l'orlo interno della cellula. Come il secreto proveniente da fluidificazione dei granuli si riversi all'esterno non è ben conosciuto.

2. *Cellule ghiandolari mucose.* — Premettiamo che la mucina dà colorazioni molto elettive, fra le quali vanno specialmente ricordate quelle metacromatiche, che si hanno coi colori della serie delle tiazine (tionina, bleu di toluidina) e colla safranina. I granuli di mucina hanno spesso, al momento in cui sono rilevabili nella cellula, una certa consistenza, ma poi confluiscono in un ammasso omogeneo, che conserva le stesse proprietà e viene emesso come tale. Solamente in qualche caso (nelle cellule mucipare) questi granuli, che evidentemente sono costituiti da sostanza inerte, sono preceduti da granuli di mucinogeno fucsinofili, che non dànno la reazione della mucina e sembrano orga-

nuli della cellula. Secondo Galeotti questi granuli si originano nel nucleo, ed usciti da questo, si raggruppano in una schiera, che percorre il citoplasma nel senso della lunghezza (fig. 213).

3. *Cellule delle ghiandole del veleno dei tritoni.* — I granuli intracellulari subiscono spiccate modificazioni nella loro costituzione chimica, indicate da mutamento nella colorabilità: la trasformazione dei granuli è di gran lunga più evidente che nelle cellule sierose e mucose.

4. *Quando il secreto è molto fluido,* si costituiscono nel citoplasma dei vacuoli più piccoli nella regione basale, che vanno crescendo di

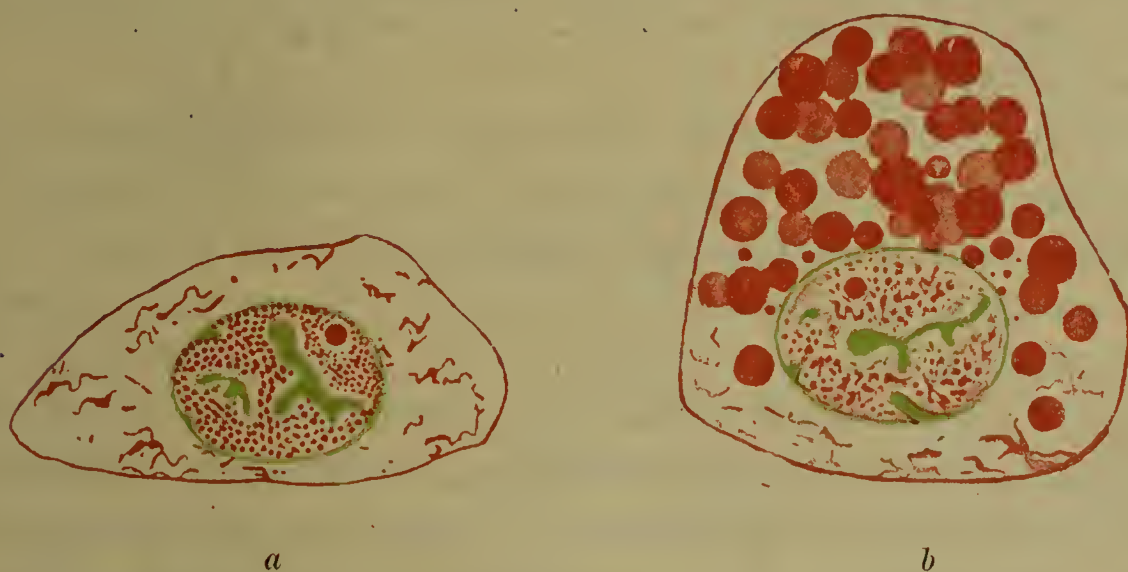


Fig. 214. — Secrezione nelle cellule delle ghiandole del veleno di *geotriton* : *a,* al principio della secrezione: numerose granulazioni nel nucleo; *b,* nel massimo della attività di secrezione : nucleo con scarse granulazioni : citoplasma ricco di grossi granuli di secreto. Ingr. 950 d. (da un preparato di Trambusti).

estensione nella parte che corrisponde al lume ghiandolare, e quindi, allorchè la cellula è piena di secreto, il suo protoplasma assume una struttura spugnosa. Il contenuto dei vacuoli si versa poi nelle cavità ghiandolari e le cellule, fra un atto secretorio e l'altro, ritornano ad assumere un aspetto omogeneo e compatto.

5. *Cellule a secreto lipoide.* — A queste appartengono le cellule dell'interrenale, della sostanza interstiziale dell'ovario, del corpo luteo ed altre ancora, le quali versano il secreto nel torrente sanguigno, ma per il momento non possediamo nozioni precise sulle varie fasi del processo secretorio, nè sul modo con cui il secreto perviene nel sangue.

Il problema fondamentale, che si impone per un'esatta valutazione biologica del fenomeno secretorio e che è tuttora controverso, è quello dell'origine dei granuli di secreto.

Trambusti e Galeotti hanno in qualche caso riscontrato un'origine

nucleare dei granuli. Invece molti Autori antichi e moderni vollero vedere nei condriosomi, i quali sono attributo costante di qualsiasi protoplasma (pag. 718) la matrice dei granuli di secreto; i condriosomi si frammentano e si trasformano in granuli (Regaud, Hoven, ecc.).

Benda, G. Levi, Mislawsky e qualche altro contestarono questi reperti; le trasformazioni dei condriosomi nelle varie fasi del processo secretorio sarebbero insignificanti e l'apparente scomparsa di essi durante la fase di riposo, si deve al fatto che questi sono mascherati dai granuli che riempiono tutta la cellula. Le recenti osservazioni di W. ed M. Lewis e G. Levi sulle cellule viventi coltivate in vitro, convalidano quest'ultimo punto di vista, il quale non esclude naturalmente una partecipazione indiretta del condrioma alla secrezione, ma esclude che sussista una continuità morfologica fra condriosomi e granuli.

M. Heidenhain non esprime un'opinione recisa su questo punto; ma egli ritiene che i più minuti granuli, che sorgono in seno al citoplasma siano, come i condriosomi, organuli cellulari viventi.

Ed ora passiamo alle anomalie dei processi di secrezione cellulare.

Queste anomalie possono ripartirsi in tre gruppi distinti: anomalie per esagerazione del processo secretorio (*ipersecrezione*) accompagnate da deviazioni più o meno grandi dei meccanismi normali — diminuzione dell'attività secretoria o *iposecrezione* — comparsa di fenomeni secretori più o meno anomali, in cellule di origine e di natura patologica.

II. — Ipersecrezione.

Assai ben conosciuti, dal punto di vista della fisiologia e della fisiopatologia degli organi secernenti, sono i fenomeni di esagerazione della secrezione, in seguito a stimolazioni chimiche, meccaniche od elettriche, in vario modo applicate; e gli studi istologici e citologici, fatti sull'argomento, hanno dato in parte risultati, anche *a priori* prevedibili, e cioè che si ha una esagerazione dei processi secretori, pur rimanendo normale il loro meccanismo. Così nelle cellule, che producono granuli, si sono visti aumentare questi in numero e in grandezza; nelle cellule producenti sostanze liquide si sono visti più grandi e più fitti i vacuoli, entro cui questi liquidi sono contenuti, durante il periodo iniziale della secrezione.

Ma assai spesso, insieme all'intensificarsi e al ripetersi degli atti secretori, compaiono alterazioni cellulari morfologicamente ben rilevabili, le quali dànno al processo un carattere al tutto patologico. Al-

lorchè poi queste alterazioni sono assai progredite, esse consistono principalmente in fenomeni degenerativi, che conducono a morte la cellula. Infatti numerosissime osservazioni hanno dimostrato, che, in ogni caso di ipersecrezione, aumenta assai il numero delle cellule, che si distaccano dalle cavità ghiandolari, e che, più o meno alterate, si mescolano ai prodotti secretori.

Fra i mezzi, che valgono a produrre esagerazione delle funzioni

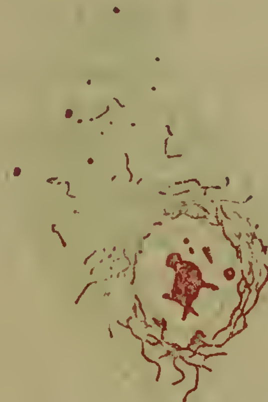



Fig. 215. — Condriosomi e granuli di secrezione nelle cellule del pancreas. Da un preparato di Todde.

secretorie di varie ghiandole, i più usati consistono nelle iniezioni di sostanze chimiche, capaci di stimolare direttamente i protoplasmi cellulari o le terminaziani nervose, che con essi si trovano in connessione. Le più adatte tra queste sostanze sono la pilocarpina e il ioduro di potassio.

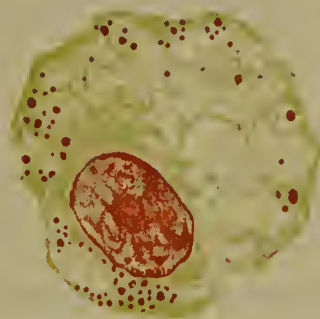


Fig. 216. — Cellula ipofisaria di cane trattato con pilocarpina. Vacuoli secretori. Ingr. 1050 (da Guerrini).

La policarpina agisce specialmente sulle cellule, che elaborano enzimi (pancreas, ghiandole salivari, ecc.), e da principio causa una produzione straodinaria di granuli di zimogeno, i quali raggiungono anche dimensioni più grandi, che nei casi normali. Più tardi, seguitando ancora ad agire questo alcaloide, i granuli sono sempre assai numerosi, ma molto piccoli spesso allogati dentro grandi vacuoli, mentre il citoplasma comincia ad apparire chiaro, rigonfio, come idropico (vedi fig. 216). Questi fenomeni esprimono chiaramente, che la cellula reagisce dapprima con intensità allo stimolo chimico: che essa consuma in breve tutti i materiali, di cui disponeva, formando con essi numerosi e grossi granuli zimogenici, e che poi un ulteriore stimolo non serve se non a produrre una imbibizione della cellula e una emissione da essa di

materiali acquosi. Infatti le analisi densimetriche e chimiche, fatte sui secreti degli animali pilocarpinizzati, dimostrano una continua diminuzione di sostanze solide e attive, con il crescere della quantità dell'alcaloide iniettato (Sabbatani).

Todde ha studiato le alterazioni della secrezione, che questi stimoli farmacologici producono nelle cellule ghiandolari di rane, avvelenate con fosforo. Egli ha potuto osservare, che anche le cellule in avanzata degenerazione grassa sono capaci di rispondere con fenomeni di ipersecrezione, i quali però sono modificati da processi d'infiltrazione, di vacuolizzazione e di atrofia, per cui gli aspetti morfologici dei vari atti della secrezione vengono ad essere essenzialmente modificati.

a) Particolarmente interessanti sono i fenomeni di ipersecrezione che si verificano nelle *cellule mucipare.*

Sperimentalmente si può con facilità produrre una ipersecrezione di muco, servendosi della pilocarpina o del ioduro di potassio. Allora si ha dapprima produzione di numerose goccie di muco e poi idropisia della cellula, la quale asssume così un aspetto omogeneo, tantochè non si può più distinguere (se non si usano i metodi microchimici speciali per la mucina) dal suo prodotto di secrezione.

Griffini studiò in modo particolareggiato, come si presentavano tali fenomeni nella *mucosa tracheale*, allorchè questa veniva posta in presenza di sostanze irritanti. Egli vide che, per azione di soluzioni deboli di tartaro stibiato o d'ammoniaca, si verifica soltanto ipersecrezione di muco; con soluzioni più forti di queste stesse sostanze o per trattamento con olio di croton, subentrano fatti di infiammazione considerevole o processi degenerativi degli epiteli.

Spontaneamente si verifica una ipersecrezione di muco, ogniqualvolta una causa irritante agisca sui tessuti, in cui esistono cellule mucipare, e cosi questo fenomeno accompagna sempre i processi infiammatori delle membrane mucose, processi che, come è noto, dànno luogo ad un essudato catarrale, il quale è appunto caratterizzato dalla presenza di quantità rilevanti di mucina.

b) Nella *tiroide* le anomalie della secrezione raggiungono una intensità notevole e provocano alterazioni assai gravi nella struttura istologica, nella forma e nelle dimensioni generali dell'organo (gozzo). Si tratta sempre di fatti di ipersecrezione, uniti anche a processi degenerativi degli epiteli, e, poichè nella tiroide non esistono condotti escretori comunicanti con l'esterno, il secreto si accumula negli alveoli, li dilata enormemente e produce per compressione l'atrofia di alcune pareti alveolari, dimodochè queste poi si rompono e diversi alveoli eatrano in comunicazione fra loro, formando grandi cavità, che restano

piene della cosidetta *sostanza colloide*, la quale è appunto, per lo meno in gran parte, un prodotto di secrezione degli epiteli tiroidei.

Nelle cellule della tiroide normale, secondo le ricerche di Andersson e di Hürthle, si producono due diverse sostanze di origine secretoria. Una di queste fu da Andersson chiamata *secreto cromatofilo* e appare sotto forma di granuli intensamente colorabili; l'altra, detta *secreto cromatofobo*, è una sostanza semiliquida, jalina, e che da Hürthle fu asserito essere identica alle sostanze colloidi, che si trovano in vari processi degenerativi. In certe condizioni patologiche, aumenta assai la produzione di questa ultima sostanza, tutte le cellule epiteliali ne appaiono piene, assumendo così un aspetto speciale, per il quale ricevettero appunto il nome di *cellule colloidi* (Langendorf). Riguardo

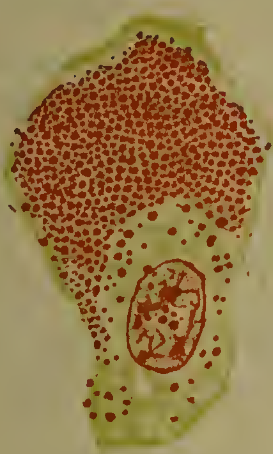


Fig. 217. — Ipersecrezione in una cellula della ipofisi di un cane morto per autointossicazione. Ingr. 1050 d. (da Guerrini).

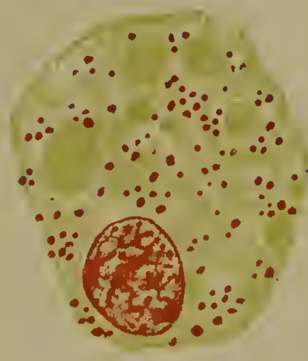


Fig. 218. — Secrezione in una cellula ipofisaria di coniglio avvelenato con tossina difterica. Ingr. 1050 d. (da Guerrini).

alle cause, che producono questi fatti di ipersecrezione nella tiroide, poco sappiamo di preciso.

c) Nell'*ipofisi*, come nella tiroide, le anomalie di secrezione possono raggiungere intensità cospicua e provocare alterazioni citologiche gravi. Guerrini, studiando l'ipofisi in particolari condizioni sperimentali, ha constatato la presenza di due secreti diversi; uno a tipo granulare, che coinciderebbe con il secreto cromatofilo di Andersson (vedi fig. 217), e un altro in cui aumenta grandemente la sostanza colloide di Hürtle (vedi fig. 218).

Inoculazioni di pilocarpina provocano nelle cellule da prima una iperproduzione guanulare, con granuli che possono raggiungere dimensioni sopra la norma; poi, un aspetto chiaro, gonfio, quasi idropico del citoplasma. In questo stadio esistono molti granuli, ma ordinariamente più piccoli del consueto e spesso contenuti entro grossi vacuoli.

d) Nelle cellule delle *ghiandole salivari* di conigli infettati con *virus* rabido, Zardo ha riscontrato una vacuolizzazione sempre crescente

che finisce col determinare una vera idropisia cellulare; d'altra parte i granuli di zimogeno diminuiscono sin dall'inizio dell'infezione.

f) Nel *pancreas* Tiberti ha studiato le alterazioni secretive, susseguenti alla legatura del condotto del Wirsung. Egli ha osservato, che, in primo tempo, si ha un'attiva ipersecrezione di granuli, cui rapidamente sussegue uno stato d'iposecrezione, finchè la formazione dei granuli si sospende intieramente. Per azione del secreto ristagnante, la maggior parte delle cellule vanno incontro ad un processo di atrofia, mentre altre conservano la loro vitalità e, attraverso un processo di sdifferenziazione, riacquistano gradatamente la loro proprietà secernente. Pianese ha osservato, che, nella cavie, lo smilzamento produce alterazioni secretorie nel pancreas, ma Tiberti, in analoghe ricerche sui cani, non osservò apprezzabili modificazioni nei fenomeni secretivi delle cellule pancreatiche.

Ricerche più recenti di Scaffidi riguardano le modificazioni citologiche del pancras, dopo la resezione o l'eccitazione dei vaghi, dopo la stimolazione del simpatico, e dopo l'estirpazione del plesso celiaco. In questi casi si manifestano variazioni quantative nella produzione dei granuli fucsinofili e nella formazione di altri elementi, che pure rappresentano un prodotto dell'elaborazione secretoria delle cellule pancreatiche.

III. — Iposecrezione.

La diminuzione di intensità nelle funzioni secretorie è spesso una fase, che sussegue ad un periodo di ipersecrezione, quando le cellule si sono esaurite nella loro esagerata attività. E così, per esempio, al massimo della secrezione salivare, provocata dalla pilocarpina, segue una rapida diminuzione della quantità di secreto, emesso nell'unità di tempo.

L'iposecrezione può rappresentare semplicemente uno stadio di riposo della cellula secernente, passato il quale, la cellula può riprendere la sua funzionalità specifica. Ma talvolta gli stimoli, che determinarono l'ipersecrezione, furono anche causa di alterazioni profonde, irreparabili del citoplasma, ed allora lo stato di iposecrezione, che vi sussegue, non è altro che l'espressione di un deperimento della cellula, e la capacità secretoria continua a diminuire, finchè si sospende, salvo il caso che subentrino processi di rigenerazione del citoplasma. La fig. 219 mostra appunto uno stadio intermedio, durante il succedersi di questi fenomeni; essa rappresenta una cellula della mucosa stomacale di un *geotriton,* intossicato con la pilocarpina. In una metà della cellula si manifesta ancora una intensa attività secretoria, caratteriz-

zata dalla presenza di grossi vacuoli, tra i quali sono rimasti ancora granuli di secrezione, colorati dalla fucsina: nell'altra metà sono subentrati già processi degenerativi (caratterizzati dalla comparsa di granuli colorati in verde), ed ivi è cessata la formazione di vacuoli e di granuli fucsinofili.

Quando poi le influenze, capaci di determinare processi degenerativi nelle cellule ghiandolari, sono molto intense, si può avere la diminuzione o la cessazione completa dell'attività secretoria, senza che la cellula sia passata per uno stato di ipersecrezione.

Oltre a ciò, l'iposecrezione può verificarsi in seguito all'azione di stimoli inibitori, che agiscono sui protoplasmi cellulari o sulle terminazioni nervose, che ad essi si distribuiscono. Un esempio di tali fatti si ha, somministrando una piccola dose di atropina ad un animale, poichè, come è noto, l'atropina fa diminuire la secrezione delle ghiandole salivari, delle ghiandole sudorifere, ecc. Osservando al microscopio gli organi di un animale così trattato, si può vedere un rimpicciolimento, talvolta considerevole, di tutte le cellule e la diminuzione e la scomparsa completa dei granuli fucsinofili e dei vacuoli che, come abbiamo più volte detto, rappresentano fatti di secrezione.



Fig. 219. — Cellula di una ghiandola dello stomaco di *geotriton* dopo una iniezione di pilocarpina. Grandi vacuoli secretori in una parte della cellula; nell'altra sono subentrati fenomeni degenerativi, caratterizzati dalla presenza di granuli colorati in verde. Ingr. 1050 (da Galeotti).

Consimili fenomeni furono osservati da Lèon e Thèohari, nelle cellule della mucosa gastrica dei cani, che avevano subito la sezione del pneumogastrico. Questi autori affermano che, dopo un tale atto operatorio, le cellule principali delle ghiandole dello stomaco non presentano più ne filamenti basali, nè granulazioni secretorie.

IV. — Fenomeni secretori in cellule di natura patologica.

Su questo argomento gli studi già fatti si riferiscono prevalentemente alle cellule di tumori epiteliali, le quali, appunto perchè di origine epiteliale, conservano spesso il potere della facoltà secretoria. Nel trattare un po' intimamente di tale questione, è necessario riferire alcune delle più importanti osservazioni sopra particolarità istologiche, riscontrate nei tumori, e che hanno fatto pensare a processi secretori anomali.

a) *Corpuscoli di Russel.* — Il Russel, vari anni or sono, scoprì nei tessuti cancerosi alcuni grossi granuli rotondi (di 4-6 μ di diametro) che mostravano una affinità speciale per la fucsina acida. Egli considerò questi granuli come parassiti, ma Klein, che poco dopo riprese a studiare la questione, con la scorta della teoria di Altmann, affermò che questi corpuscoli fucsinofili di Russel hanno un'origine eguale a quella dei granuli di Altmann, ingranditi per assimilazione di grasso. In tal modo il Klein viene implicitamente ad ammettere, che i corpuscoli di Russel siano elementi di secrezione, perchè come tali Altmann considera i granuli da lui osservati, quando si sono ingrossati e trasformati per assunzione di grasso.

Dopo il Klein, sono state esposte opinioni differentissime sopra questi corpuscoli, e Lubarsch, che ha riassunto tale discussione, così conclude: Non sappiamo ancora come si formino queste sfere fucsinofile; se si tratti di una specie di secrezione delle cellule o di un fatto degenerativo. È molto probabile, egli dice, che questi due fatti assieme sussistano. In condizioni normali, sembra si tratti piuttosto di un processo di secrezione di granuli che, liberati dalle cellule, confluiscano; in condizioni patologiche possono unirsi a questo processo anche fenomeni degenerativi. Tale opinione di Lubarsch ci sembra certamente la piu attendibile e possiamo quindi affermare, che i corpuscoli di Russel sono prodotti di secrezione, accumulati negli spazi connettivali tra le cellule (poichè tale è appunto la disposizione dei corpuscoli di Russel), per mancanza di condotti escretori, che conducano via dal tessuto il secreto formatosi [1]).

b) *Altri fatti di secrezione nei tumori* furono descritti da Raum, il quale osservò dei granuli speciali nei carcinomi della mammella; questi granuli erano di differente grandezza, non liberi completamente, ma piuttosto come inclusi in una sostanza omogenea; talvolta essi formavano catene più o meno lunghe, somiglianti a quelle degli streptococchi. Raum trovò fra questi anche molti granuli di grasso e potè osservare stadi di passaggio tra i granuli fucsinofili e i granuli di grasso.

---

[1]) Togliamo da un lavoro riassuntivo di Lubarsch le seguenti notizie sulla presenza dei corpuscoli di Russell in differenti tessuti. Russell, oltre che nei cancri (43 volte in 45 casi), li trovò in un *ulcus cruris*, in una tubercolosi articolare, nelle gomme della laringe e delle meningi. Klein ebbe occasione di osservarne in vari tumori, in prodotti tubercolari, nelle capsule surrenali atrofiche. Nichlus in un caso di *cavernitis chronica;* Sachs in diverse alterazioni patologiche dello stomaco ; Seifert in focolai d'infiammazione acuta e cronica, in produzioni sifilitiche e tubercolari, in polipi, nelle tonsille ipertrofiche, ecc. ; Cornil e Alvary nel rinoscleroma, Lubarsch ed altri in papillomi, in fibromi, in sarcomi, in adenomi, in linfomi, nel midollo delle ossa dei leucemici, in molti focolai infiammatori, nelle produzioni actinomicotiche, ecc.

Goldmann pure ha visto consimili granuli nelle cellule di linfomi maligni, e, dopo aver discusso sulla natura di questi granuli, conclude che probabilmente essi rappresentano un prodotto specifico del protoplasma di queste cellule. Un altro autore, che descrive granuli entro e tra le cellule dei carcinomi, è Touton, il quale però non si pronunzia sul significato di questi elementi.

In cancri cilindroepiteliali delle mucose fu poi constatata la secrezione di mucina; nei cancri del fegato si verificò la capacità delle cellule cancerigne di produrre la bile (Hansemann).

Podwyssotzky ammette anche in questi fenomeni secretori anormali la compartecipazione del nucleo alla secrezione cellulare. Questo autore vide, nelle cellule dei cancri, certe goccie jaline e particolari formazioni cristalloidi, che designò come prodotti dell'attività metabolica del protoplasma. Il nucleo o, secondo Podwyssotzky, la sua sostanza paranucleinica, prenderebbe una parte importante nella formazione di questi elementi di secrezione.

Passiamo adesso ad esaminare più particolareggiatamente i fenomeni secretori in alcuni tumori epiteliali, preparati con i metodi, che si usano per lo studio dei fatti secretori in genere (metodi di Heidenhain, d'Altmann, di Galeotti).

c) *Fenomeni di secrezione nei cancri dello stomaco.* — Nei primi periodi dello sviluppo di questi tumori si producono formazioni, che hanno un tipo perfettamente ghiandolare. Hauser studiò accuratamente un tale sviluppo, e vide che esso si iniziava con alterazioni di qualità e di disposizione degli epiteli, nel fondo delle ghiandole. In sostituzione delle cellule principali e di rivestimento e delle cellule caliciformi, si stabilivano epiteli cilindrici speciali, più intensamente colorabili, ancora riuniti in tubi di aspetto ghiandolare. Israel afferma che, nell'incominciare della neoformazione, le ghiandole della mucosa stomacale si allungano e appaiono ramificate nelle sezioni più profonde; intanto anche le cellule epiteliali si modificano nel loro aspetto e si mostrano irregolari di forma. Prolificando, queste cellule si raggruppano in cordoni e nidi, che sempre meno ricordano la primitiva disposizione ghiandolare. Analoghe descrizioni si trovano in Plicque, che studiò vari carcinomi ghiandolari di animali domestici. Sottoponendo tali tumori a ricerche sottili, ci si può persuadere, che i fenomeni secretori sono spiccatissimi in questi tessuti neoformati, e avvengono in un modo poco diverso da quello, che si verifica per le cellule normali, finchè le cellule cancerose costituiscono dei veri tubi ghiandolari; poi le deviazioni dalla norma sono tanto più considerevoli, quanto più il tipo ghiandolare diviene indistinto. Nelle cellule, che costitui-

scono tubi ghiandolari (cellule per lo più cilindriche), si può osservare in genere la produzione di granuli piccolissimi, che hanno un'origine nucleare, che si dispongono in gruppi e traversano così il citoplasma. ingrossandosi anche e versandosi poi nel lume del tubo. Nelle cellule disposte in cordoni e nidi atipici, e che sono di forma irregolare, si vedono granuli in diversa quantita e differentemente disposti: allorchè se ne riscontrano molti nel citoplasma, il nucleo ne è quasi sprovvisto e viceversa; in altre cellule si vedono gruppetti di granuli intorno al nucleo, in altre solo granuli assai grossi nelle sezioni più periferiche del citoplasma. Questi ultimi sono destinati ad essere espulsi dalle cellule, e, poichè non esistono cavità ghiandolari destinate a raccoglierli, si raggruppano negli intercellulari ove si fondono insieme, formando corpuscoli più grossi, o sono disciolti dai liquidi intercellulari e così introdotti nel circolo.

d) *Secrezione nei cancri dell'utero.* — Nei carcinomi adenomatosi dell'utero, nei quali predomina una struttura ghiandolare, i fenomeni secretori sono spesso molto evidenti e ripetono il tipo precedentemente descritto; ove la struttura ghiandolare è meno regolare, e le cellule hanno perduto la loro forma cilindrica, ci può vedere la formazione di corpuscoli di dimensioni considerevoli, che tendono ad uscire delle cellule e rimangono negli spazi intercellulari. Finalmente, allorchè il tipo ghiandolare è al tutto perduto, e le cellule sono riunite in semplici cordoni e nidi compatti, la produzione dei granuli è assai minore.

e) *Secrezione negli epiteliomi cutanei.* — Tra gli epiteli atipici, che costituiscono questi tumori non è difficile trovarne alcuni che mostrino fenomeni secretori. Si tratta allora, in genere, di produzione di granuli intercellulari. Galeotti osservò in un epitelioma cutaneo dell'avambraccio, in cui si trovavano cariocinesi asimmetriche, cellule con nucleo ipercromatico, e vide che le prime mostravano fenomeni secretori assai spiccati (granuli numerosi e di dimensioni considerevoli); mentre nelle seconde la produzione granulare era al tutto insignificante.

La presenza di cellule secernenti negli epiteliomi della cute si può spiegare in due modi: o che esse provengano più direttamente dagli elementi ghiandolari (ghiandole sebacee), che si trovano nella cute stessa ovvero che, nel processo di anaplasia subìto dalle cellule durante la proliferazione neoplastica, ricompaiano quei caratteri secretori, che esistono certamente latenti nelle cellule dei tegumenti, giacchè da esse, durante lo sviluppo embrionale, si producono anche elementi ghiandolari.

f) Negli *endoteliomi*, nei *sarcomi* e negli *adenomi* Bukhardt trovò granuli, che sono da ritenersi come l'espressione di funzionalità specifiche di queste cellule. È da notarsi che in tali tumori, i granuli sono tanto più numerosi, quanto meno le cellule deviano dai caratteri propri del tessuto matrice, mentre tendono a scomparire mano mano che il tessuto, deviando dal tipo normale, va acquistando i caratteri propri dei tumori.

Appunti bibliografici.

Pflüger, *Die Speicheldrüsen, Stricker's Handbuch der Gewebelehere*, vol. I, Leipzig 1871.

Nussbaum, *Archiv f. mikr. Anat.*, vol. XIII, XV, XVII.

Langley, *Journal of Physiology*, 1879, vol. II. — *Journ. internat. d'Anat.*, T. 1, p. 69.

Ferrari, *Rivista veneta di Scienze mediche*, vol. XIV, 1897.

Trambusti, *Contributo alla fisiopatologia della cellula epatica.* Pubblicazioni del Labor. di Anatomia dell'Università di Roma, 1896.

Galeotti, *Internazionale Monatsschrift f. Anat. u. Phys*, 1895, vol LII. — *Arch. f. mikr. Anat.*, 1896. — *Il Policlinico*, 1895.

Carnoy, *La biologie cellulaire. Etude comparé de la cellule dans les deux règnes*, 1884.

Korschelt, *Zool. Jahrb. Abtheil. f. Anat. u. Ontogenie der Thiere*, vol. IV, 1889.

Leydig, *Lehrbuch der Histologie des Menschen und der Thiere*, Frankfurt 1857.

Trambusti, *Lo Sperimentale*. A. XLIX, fasc. II.

Garnier, *Journ. de Phys. et de Path. gén.*, 1900.

Prenant, *Journ. de l'Anat. et de la Phys.*, 1898.

Heidenhain, *Physiologie der Absonderungsvorgänge. Hermann's Handbuch der Physiologie*, vol. V.

Gaertner, *Stricker's Vorlesungen über allg. u. exper. Pathologie*, Wien 1877, p. 846.

Bizzozero, *Atti della R. Accademia delle Scienze di Torino*, vol. XXIV, p. 110, e *Archiv f. mikr. Anat.*, vol. XXXIII.

Anderson, *Arch. f. anat. u. Entwic.*, 1894.

Hürtle, *Pflüger's Arch.*, 1894, vol. 56.

Tiberti, *Zieglers's Beiträge zur path. Anat.*, vol. XXXIV, 1904.

Trambusti, *Il meccanismo di secrezione ed escrezione delle cellule renali*, Ferrara 1898.

Russell, *The Lancet*, 1890 e *Brit. med. Journ.*, 1890.

Klein, *Ziegler's Beiträge*, vol. XI, 125.

Raum, *Arch. f. mikr. Anat.*, vol. 39.

Plicque, *Revue de chirurgie*, vol. X.

Zardo, *Lo Sperimentale*, 1900.

Todde, *Centralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie*, 1904.

CAPITOLO V.

L'indipendenza biologica e lo sviluppo delle cellule fuori delle loro sedi normali. Colture di cellule, innesti di tessuti.

Le cellule dei metazoi sono destinate a costruire organi, di cui le dimensioni sono determinate da leggi ereditarie specifiche e fisse. Perciò la moltiplicazione degli elementi cellulari è, come si è visto, sempre assai circoscritta e per alcuni tessuti manca del tutto: quando ha luogo, serve soltanto a riparare la perdita di cellule che si esauriscono e muoiono nelle funzioni.

Le cellule, che convivono nella architettura di un organismo, esercitano scambievolmente influenze inibitorie, le quali limitano l'attività dei singoli elementi. Solo così possiamo rappresentarci la costanza delle forme, le sinergie funzionali, le correlazioni tra organi e organi.

Ciò non di meno, anche nelle cellule dei metazoi, sussiste, per così dire come ricordo atavico, una tendenza latente a quella *indipendenza biologica* tanto palese negli organismi unicellulari, e questa tendenza si esplica poi manifestamente quando, in certe condizioni, si modifichi per alcune cellule l'ambiente loro normale e diminuiscono o scompaiano le influenze inibitrici a cui ora abbiamo accennato.

Allora le cellule, così liberate, si moltiplicano attivamente, acquistano anche altri caratteri morfologici e biologici, poichè i germi del loro plasma ereditario trovano il modo di esplicarsi in direzioni diverse. Se le condizioni per l'indipendenza cellulare proseguono, anche le cellule dei metazoi si possono moltiplicare indefinitivamente, come fa per esempio una colonia di parameci o di altri infusori a cui siano forniti sempre nuovi liquidi nutritizi; se invece tornano a farsi sentire influenze inibitrici di altre cellule o di tessuti circonvicini, l'indipendenza acquistata dai primi gruppi cellulari scompare, e gli elementi che si sono formati si arrestano nel loro sviluppo o anche regrediscono e finiscono con lo scomparire.

La condizione principale e più palese, per cui un gruppo di cellule può acquistare un'indipendeza biologica, è quella della separazione di queste cellule dal tessuto, di cui esse facevano parte, e del loro trasporto in un altro ambiente, vivente o no, in cui possano trovare i mezzi necessari per continuare a vivere e senza essere influenzate

da altri elementi cellulari. Talvolta però alcune cellule possono acquistare un'indipendenza biologica, più o meno accentuata, nel loro proprio sito e ciò per varie ragioni, o perchè, per es., sono tolte dalla loro immediata vicinanza altri gruppi cellulari (mutilazioni) o perchè



Fig. 220. — Da una cultura *in vitro* di miocardio di embrione di pollo. Mioblasto sdifferenziato, nel quale i condriosomi sono in parte trasformati in grosse granulazioni.

entrano in giuoco stimoli particolari. Fra questi ultimi debbono principalmente annoverarsi quelli che dipendono da certi processi infettivi, o le tossine dei parassiti o i parassiti stessi (bacteri, protozoi,

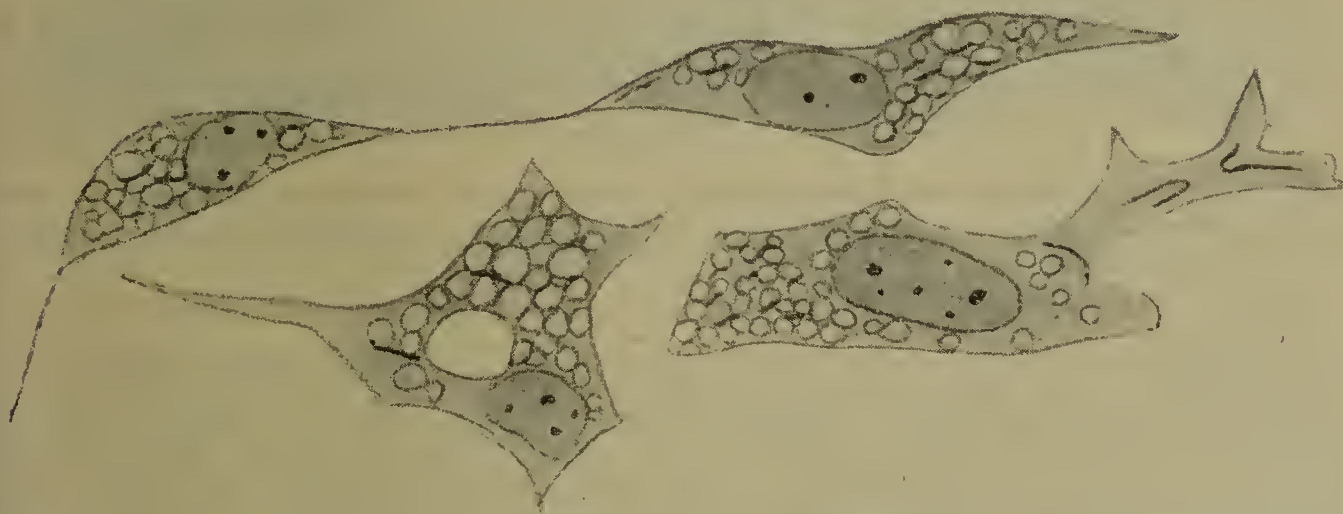


Fig. 221. — Da una cultura *in vitro* di embrione di pollo; il citoplasma ha una struttura spumoide per numerosi vacuoli.

virus filtrabili). Si tende oggi appunto od ammettere che nel parassitismo endocellulare o simbiosi fra una cellula e un parassita, la cellula, divenuta ora un *simbiote*, acquisti, per la continua presenza di questo stimolo vivente che essa alberga, un'indipendenza biologica, accompagnata da proprietà citologiche nuove e speciali.

Di questo principio dell'indipendenza cellulare, che ricompare in

determinate condizioni, si trae partito per spiegare molti fatti importantissimi in patologia, quali la possibilità di *coltivare le cellule in vitro*, l'*attecchimento degli innesti,* la *capacità rigenerativa dei tessuti*, la *formazione di tessuti patologici*, quali i tessuti infiammatori, i granulomi, i tumori, ecc.

Nel presente capitolo tratteremo solo dei due primi argomenti, che

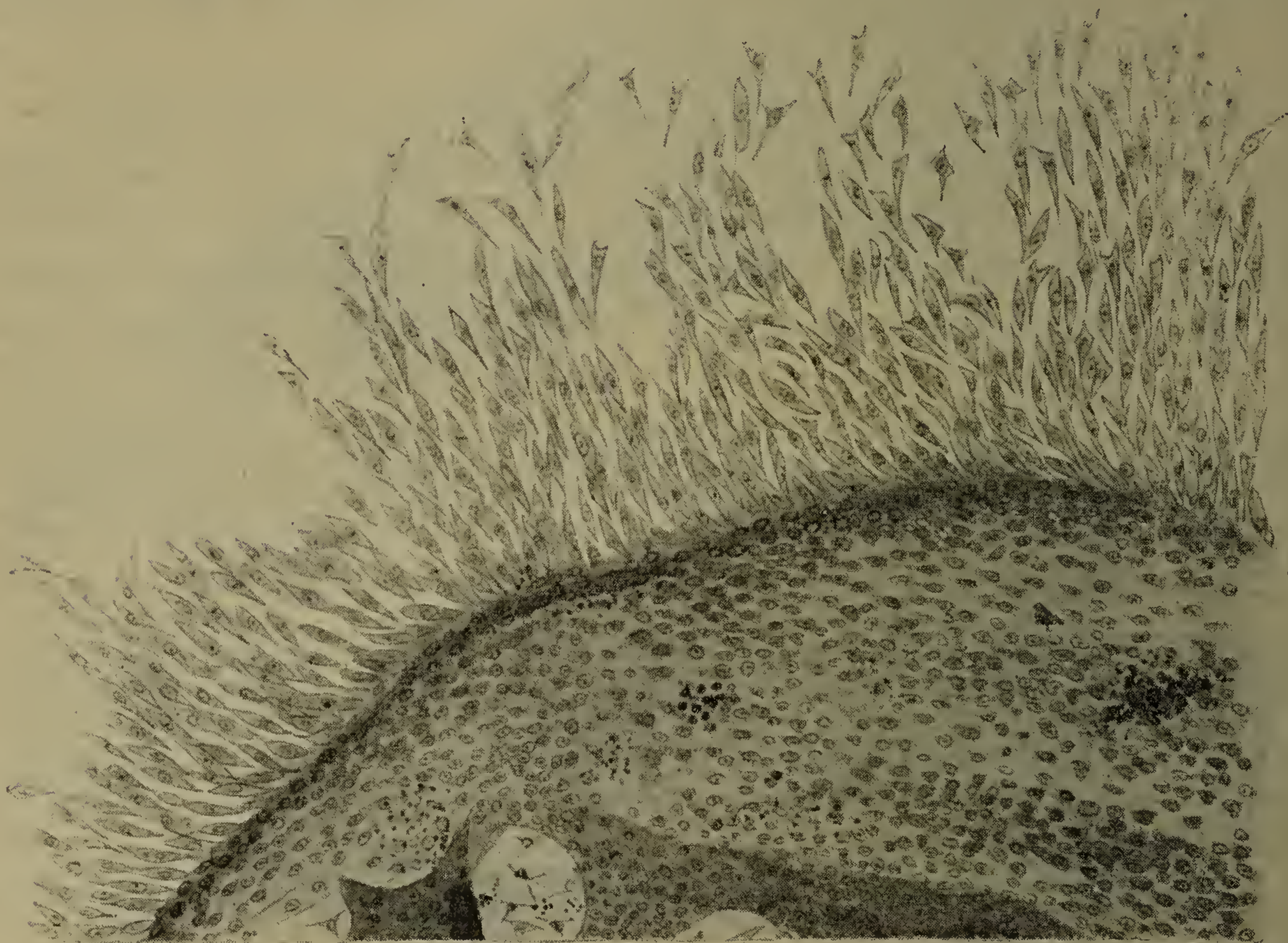


Fig. 222. — Coltura di un frammento embrionario di pollo in plasma. In esso il mesenchima ed i mioblasti si sono dissociati. Elementi mesenchimali si spingono nella zona d'invasione.

si riuniscono tra loro per la causa che conferisce l'indipendenza alle cellule, il loro trasporto cioè dalla sede originaria in un ambiente anormale. Della rigenerazione tratteremo nel prossimo capitolo, degli altri casi nei capitoli del secondo volume.

I. — Colture di cellule.

Fino a pochi anni fa non avremmo neppure pensato alla possibilità di far vivere e moltiplicare *in vitro* le cellule dei metazoi. Per quanto si sapesse della sopravvivenza, talvolta assai lunga, di tessuti animali separati dell'organismo a cui appartenevano (vedi pag. 25) sarebbe

sembrata assurda l'idea di trattare cellule isolate di uccelli, di mammiferi e anche dell'uomo, come gli organismi unicellulari, che si sviluppano e si riproducono indefinitamente in liquidi adatti e in convenienti condizioni di ossigeno e di temperatura.

Oggi invece si fanno le cosìdette *colture di cellule* con relativa facilità, e, mercè opportuni trapianti, si possono conservare *gli stipiti* coltivati per mesi e per anni. Con tale metodo di esperimento sono state fatte osservazioni preziosissime per la biologia generale, per l'istologia normale e patologica e si può dire che queste ricerche hanno aperto una nuova via ad indagini, di cui già si intravedono frutti grandissimi.

I primi esperimenti in questo senso furono fatti da Harrison, ma la tecnica fu ulteriormente svolta e perfezionata da Burrows, da W. e M. Lewis, da Carrel, da Champy, da Braus, da Oppel, da G. Levi e da moltri altri.

Per fare una coltura di cellule il metodo più semplice è il seguente: si prepara con tecnica speciale e con grandi cautele antisettiche, il plasma sanguigno dell'animale con cui si vuole esperimentare; si depone una goccia di questo plasma sovra un vetrino coprioggetti; nella goccia si fa l'innesto, vi si trasporta cioè un piccolissimo pezzo di tessuto, appena tolto dall'animale e si rovescia il vetrino sulla vaschetta di uno dei soliti portaoggetti, che si usano in bacteriologia per gli esami delle colture in goccia pendente. Poi si osserva il preparato al microscopio, mentre la temperatura si mantiene con diversi artifici a 37°. L'ossigeno dell'aria contenuta nella celletta basta per parecchio tempo al ricambio respiratorio della coltura.

La goccia di plasma (e ciò ha importanza essenziale) coagula quasi subito e le cellule del pezzetto di tessuto, rimasto incluso nel coagulo già dopo poche ore emettono propaggini di locomozione e cominciano ad emigrare. Per questo è essenziale che esse trovino dei corpi solidi che, nel caso ora descritto, sono costituiti dai filamenti di fibrina. Ben presto le cellule si moltiplicano attivamente per mitosi e già dopo un giorno o due il tessuto è circondato da un'alone di cellule, che al terzo giorno diviene estesissimo. Ma dopo un periodo variabile (da 4 a 6 giorni, ma talora molto di più) le cellule cadono in preda a processi degenerativi.

Se però un frammento del coagulo contenente le cellule, dopo lavaggio in liquido di Ringer, viene trapiantato in nuovo plasma, l'attività della coltura si ridesta e le cellule, riproducendosi attivamente, formano una nuova estesa coltura. Fu così possibile, con una serie di trapianti successivi, di prolungare la vita delle cellule per oltre due

anni. E neppure dopo questo periodo l'attività della coltura è diminuita, cosicchè è lecito supporre, che le cellule dei tessuti posseggano la stessa capacità proliferativa illimitata, che finora era ritenuta una prerogativa solamente degli apici vegetativi delle piante e degli elementi dei tumori maligni.

E non soltanto le cellule dei tessuti dell'embrione posseggono tale proprietà, ma furono coltivati con successo, oltre che frammenti di neoplasmi, anche pezzetti di animali e di uomini adulti. Però nella coltivazione di tessuti umani ci troviamo di fronte a difficoltà pratiche, perchè il plasma dell'uomo dopo breve tempo si fluidifica.

Evidentemente nel coagulo le cellule trovano tutte le condizioni necessarie alla loro vita; ne ritraggono i materiali nutritivi e vi riversano i loro prodotti catabolici.

W. e M. Lewis hanno ottenuto colture attive anche con mezzi liquidi artificiali (liquido di Ringer, di Locke, ecc.); ed in tal caso il nutrimento alle cellule era ceduto dalle particelle del tessuto disgregato. In queste colture, mancando inoltre lo stroma solido, che, come abbiamo detto, rende possibile la migrazione delle cellule, queste strisciano lungo la faccia inferiore del vetrino; ma perchè ciò sia possibile occorre che il liquido sia assai scarso; oppure i filamenti di fibrina possono essere sostituiti da una tela di ragno. La presenza di un sostegno solido fu ritenuta da Harrison indispensabile per la migrazione delle cellule (*fenomeno di stereotropismo*).

Le cellule del tessuto, che non si sono diffuse nel coagulo, di solito degenerano rapidamente, fuorchè lungo una stretta zona alla periferia del frammento (*zona fertile*); ma se il frammento è molto piccolo e sottile possono sopravvivere per qualche giorno e possono anche mantenere in parte la struttura del tessuto.

Le cellule, che con maggiore facilità si coltivano, sono quelle del mesenchima embrionale o del connettivo di adulto; se il coagulo è grosso e denso queste cellule prendono forma affusata, se è sottile e tenue acquistano i caratteri di fibroblasti lamellari, assai espansi in superficie, con lunghi prolungamenti di locomozione, orientati nella direzione della migrazione, cioè verso la periferia della coltura. Ma anche elementi epiteliali e muscolari lisci e striati emigrano e proliferano nel coagulo, conservando per qualche tempo i caratteri morfologici e funzionali specifici. Fu infatti constatata da Burrows e poi da Braus la pulsazione ritmica nelle colture di elementi del miocardio, da M. Lewis la contrattilità di mioblasti dei muscoli scheletrici e di cellule muscolari liscie. I neuroblasti embrionali emettono cilindrassi, i quali crescono nel coagulo per movimento ameboide dell'estremo distale, si ramificano e si anastomizzano transitoriamente o permanentemente.

Uno dei fatti più importanti, che emerge da questi studii è la proprietà che rimane allo stato potenziale nelle cellule di un tessuto, di emigrare per mezzo di propaggini di locomozione; questa proprietà non si manifesta in condizioni ordinarie (fuorchè nei primi periodi dello sviluppo), ma solamente nei tessuti separati dall'organismo, i quali sono sottratti alle forze inibitrici che nell'organismo agiscono su quelle cellule.

È per effetto dell'attività migratoria, che l'architettura tipica del tessuto non si riproduce nel terreno di coltura, ed anche la forma e la struttura specifica delle cellule sono modificate più o meno a seconda del vario grado di attività di locomozione delle cellule. Le ricerche di G. Levi hanno dimostrato, che, quando i movimenti di locomozione degli elementi del miocardio sono scarsi, appare nel coagulo un sincizio di fibre a costituzione plessiforme e colla struttura specifica ben conservata; quando invece quei movimenti son più attivi, singoli elementi tendono a liberarsi dal sincizio miocardico, le miofibrille si orientano nella direzione delle varie propaggini di locomozione, intersecandosi nella parte centrale della cellula.

In conclusione adunque le cellule, coltivate fuori dell'organismo, pur modificando nel nuovo mezzo i rapporti vicendevoli ed anche talora l'intima costituzione, mantengono le proprietà e le attività fondamentali che possedevano nei tessuti. Importante per la patologia è il fatto dimostrato da Carrel che le cellule, coltivate *in vitro*, possono produrre degli anticorpi specifici (emolisine). Si tratta di una vera reazione immunitaria che si produce per l'attività di cellule coltivate fuori dell'organismo.

II. — Innesti di tessuti.

Alla parola *innesto* nella biologia degli animali diamo lo stesso significato che essa ha per le piante. Tessuti separati da un organismo, vengono *trapiantati* nel luogo di una lesione, praticata su un altro organismo e quivi attecchiscono, consolidandosi il tutto mercè complicati processi di cicatrizzazione e di riparazione. Nel pezzo innestato penetrano vasi che partono dal tessuto ospite, e così è assicurata la nutrizione e perciò la vita e anche assai spesso la funzione specifica del tessuto innestato. Non sempre però, come vedremo, queste favorevoli condizioni proseguono e la parte innestata finisce in un tempo più o meno lungo col decadere e scomparire.

Le questioni che si riferiscono agli innesti animali, oltre che una

importanza biologica generale hanno anche grande interesse pratico, in riguardo a certe operazioni chirurgiche, nelle quali è necessario di riparare estese perdite di tessuti. Il problema principale in questo riguardo è il seguente: in quali condizioni e sino a qual punto un gruppo di cellule, oppure un intiero organo, separati da un organismo, e innestati in un altro possono seguitare a vivere, a riprodursi ed a svolgere le loro funzionalità specifiche?

I risultati ottenuti non sono tanto concordanti da permetterci di formulare una teoria compiuta sui trapianti; però alcuni punti principali sono ormai sufficentemente chiariti, ma di ciò vedremo nelle pagine seguenti, mentre ora è necessario esporre i principali resultati di ricerche importantissime, dal punto di vista teorico, sugli innesti con tessuti embrionali.

1. *Innesti di tessuti embrionali.* — La capacità di attecchimento e di differenziazione da parte dei tessuti embrionali è grandissima, ed è tanto più elevata quanto più precoce è lo stadio di sviluppo a cui apparteneva il tessuto o l'organo trapiantato. Questo si spiega colla maggiore autonomia e colla più elevata capacità di autodifferenziazione degli organi di un embrione in stadi più precoci, di fronte a stadi più tardivi, nei quali hanno importanza nel regolare lo sviluppo le correlazioni fra gli organi (Roux).

Tali ricerche furono iniziate da Born col suo metodo di far concrescere due frammenti di larve di anfibi della stessa specie od anche di specie diversa, operandole ad un determinato periodo di sviluppo, che corrisponde al periodo di autodifferenziazione di Roux, cioè poco dopo la chiusura del canale midollare. Il nuovo individuo, così formato dalla concrescenza dei due frammenti, seguita a svilupparsi sino ad uno stadio molto avanzato.

Con questo metodo Harrison riuscì a saldare la metà anteriore di una larva di una specie molto pigmentata, colla metà posteriore di una larva di altra specie povera di pigmento. Potè cosi osservare che gli organi, originatisi nell'estremo pigmentato, concrescendo nella semilarva apigmentata, conservavano la loro pigmentazione, sebbene si trovassero in tessuti che non possedevano tale proprietà.

È interessante la diversa maniera, con cui i vari tessuti dei due frammenti, che vengono in contatto tra loro, concrescono. Quando si saldano insieme due tessuti equivalenti, allora tra essi si forma un tessuto specifico, quando invece si uniscono due tessuti non equivalenti, allora l'unione si fa con connettivo. Però epiteli embriogeneticamente differenti, come ectoderma ed entoderma, possono unirsi direttamente, senza intermezzo di connettivo. Parimenti concrescono i vasi, di modo

che, nel caso di due organismi di specie differente, ha luogo una mescolanza del sangue di ambedue. Secondo Born, in questi casi, si ha non solo una concrescenza anatomica, ma anche una unione funzionale e talora si può ragionevolmente parlare di una simbiosi, quando, per es., a due organismi concresciuti è comune un unico canale alimentare più lungo del normale.

Braus e Banchi trapiantarono abbozzi di arti in sede abnorme. La fig. 223, gentilmente favoritaci dal prof. Banchi dell'Istituto anatomico di Firenze, è un chiaro esempio di queste concrescenze; essa rappresenta un girino di *bufo vulgaris*, cui fu innestato, posteriormente alla regione branchiale, una piccola porzione della regione corrispondente all'abbozzo dell'arto di un'altra larva della stessa specie, quando



Fig. 223. — Girino di *bufo vulgaris*, cui fu innestata una piccola porzione di un'altra larva della stessa specie (da un disegno di Banchi).

l'abbozzo suddetto era rappresentato soltanto da una piccola gemma di cellule non differenziate. Il pezzo innestato ha prodotto una cintura pelvica e due arti posteriori normalmente costituiti.

Fra i numerosi tentativi di innesti di tessuti embrionali su embrioni ricorderemo quelli di Lewis, di innesti del labbro dosale e laterale del blastoporo di uova di *rana palustris* nella regione della vescicola acustica di embrioni della stessa specie più progrediti; e questi abbozzi si trasformarono in porzioni di notocorda e di miotomi a struttura identica a quella che tali organi avrebbero avuto in sede normale Furono inoltre innestati con successo la vescicola acustica, la vescicola oculare, il placode olfattivo e vari altri organi primitivi dell'embrione (Spemann, W. Lewis, Streeter, Luna, ecc.)

Anche sui mammiferi sono stati praticati innesti di tessuti embrionali in animali adulti, e tali esperimenti furono iniziati in rapporto all'ipotesi di Cohnheim sull'eziologia dei tumori, secondo la quale appunto i tumori stessi si originerebbero da germi embrionali, rimasti entro i tessuti adulti. Zahn e Leopoldi e più tardi Fischer constatarono, che in tali casi l'innesto attecchisce assai più facilmente

che non nel caso in cui si usino tessuti adulti. Feré trapiantò pezzetti di embrioni di polli in polli adulti, e vide svilupparsi, nel punto dell'innesto, certi noduli, costituiti in parte da un tessuto cartilagineo, in parte da un tessuto embrionario poco ben definito. Più tardi A. Birch-Hirschfeld e Garten impiantarono nel fegato di vari animali (capre, conigli, polli) tessuti estratti da embrioni giovanissimi e dis-



Fig. 224. — Innesto di cellule vescicali dissociate nel rene di coniglio. Questa figura dimostra la regolare disposizione dei vari elementi vescicali neoformatisi: *a*, rivestimento epiteliale; *b*, cellule muscolari liscie in via di formazione; *c*, cellule muscolari liscie adulte; *d*, fibrocellule tagliate trasversalmente (da Galeotti e Villasanta).

sociati molto finamente. Nel fegato degli animali in esperimento si svilupparono allorà noduli di tessuto cartilagineo, o di tessuto adenoide o schiettamente epiteliale.

Galeotti e Villasanta ottennero simiglianti risultati da esperimenti analoghi. Poterono cioè osservare, che le cellule innestate subiscono in genere una sdifferenziazione e tornano poi a differenziarsi nel seno del tessuto ospite, riproducendo sia il tipo più elevato, normale, dei tessuti da cui provennero, sia tipi pure evoluti, ma per qualche carattere differenti dalle cellule normali. Inoltre queste cellule conservano, nell'ambiente eterogeneo in cui vengono a trovarsi, certe loro

proprietà fondamentali e specialmente quella della capacità secretoria e dell'attitudine a costruire cavità ghiandolari o anche tessuti più complessi (vedi fig. 224), nei quali i vari elementi mostrano la tendenza a disporsi secondo il tipo normale dell'organo, a cui le cellule trapiantate appartenevano.

Però in tutti questi innesti di tessuti embrionali in adulti, a differenza di quanto fu osservato negli innesti di pezzi di un embrione in un altro embrione, non fu mai constatato un accrescimento permanente; i pezzi innestati dopo un periodo più o meno lungo regrediscono.

2. *Innesti di tessuti adulti.* — Sono questi gli innesti che hanno l'importanza pratica, a cui abbiamo sovra accennato e ad essi rivolgeremo ora una più minuta attenzione.

Anzitutto va ricordata la questione se sia possibile l'attecchimento fra tessuti appartenenti ad animali di specie diverse.

Esistono nella bibliografia citazioni di esperimenti, in cui si afferma che riuscirono innesti di tessuti appartenenti ad animali di una specie, sopra animali di specie diversa. Reverdin asserisce che la pelle di rana, trasportata su lesioni cutanee dell'uomo, vi attecchisce: Mantegazza cita il caso di uno sprone di gallo, trapiantato sull'orecchio di un bue; Stellwagg afferma d'aver trapiantato mucose di coniglio sulla congiuntiva dell'uomo. Ma le ricerche di Beresowsky dimostrarono poi, che è impossibile trapiantare la pelle di un animale su perdite di cute di un animale di specie differente; quelle di Wolfler contraddissero ai resultati di Stellwagg e, in breve, si può oggi sicuramente concludere, che è in ogni caso impossibile la simbiosi di tessuti adulti, appartenenti a specie animali diverse, e che anzi, nei tentativi di tali innesti, le cellule trapiantate sono immancabilmente e rapidamente distrutte. Questi interessanti fenomeni di antagonismo cellulare dipendono probabilmente dal fatto, che i succhi organici di un animale contengono sostanze, che spesso sono molto tossiche per i protoplasmi cellulari di un animale di specie diversa, come si è potuto con facilità constatare a proposito dell'azione citolitica, che certi sieri di sangue esercitano su cellule di animali differenti.

Invece gli innesti tra tessuti di animali, che differiscono poco fra loro, hanno una certa probabilità di attecchire, e questa probabilità è tanto maggiore quanto minori sono le differenze della specie a cui appartengano gli animali in esperimento. Facile è poi l'attecchimento fra individui della stessa specie, anche se appartenenti a razze diverse; e così con facilità attecchisce la pelle del negro sul bianco (Pollak, Jonson, Smith) e la pelle del bianco sugli individui di razza bruna o

nera (Troup, Maxwell). Il massimo delle probabilità di attecchimento si ha poi, quando l'innesto si fa tra tessuti eguali appartenenti allo stesso individuo (*autoplastica*).

a) *Condizioni che favoriscono l'attecchimento.* — Condizione essenziale è la nutrizione del pezzo innestato, e cioè la possibilità che si formino rapide ed estese connessioni vasali. Per questo raramente attecchiscono gli innesti su tessuti poco vascolarizzati (tendini, camera anteriore dell'occhio, centro ovale del cervello - Del Conte) e, da altra parte, deperiscono e degenerano nella parte centrale i pezzi innestati se son troppo grandi.

Inoltre, anche se le condizioni di vascolarizzazione sono buone, non è indifferente *la regione* dell'animale ospite, in cui si eseguisce l'impianto.

Pezzetti di osso, che attecchiscono bene su lesioni ossee o periostali, difficilmente vivono su altri tessuti (Barth). Secondo Volkmann i muscoli trapiantati sottocute o nella cavità peritoneale non attecchiscono, secondo Knaus ed Hertizka i traspianti delle ovaie riescono solo se fatti nelle loro sedi normali e mai se fatti in altre sedi.

Pezzetti di milza attecchiscono bene nel peritoneo e così pure frammenti di tiroide; anzi le cellule tiroidee continuano a funzionare, tanto è vero che la tiroidectomia non provocò in questi animali la cachessia strumipriva. Così pure Szoboleff riescì ad innestare pezzetti di pancreas nella cavità addominale e constatò che le isole di Langerhans seguitavano a funzionare in modo, che non si sviluppò poi il diabete dopo l'estirpazione del pancreas.

Dalle ricerche di Marschall e Jolly risulta, che le ovaie di salamandra attecchiscono, se trapiantate nei reni, mentre non attecchiscono se trapiantate sotto la cute ed è anche da ricordarsi il curioso resultato di Stockard, che ebbe resultati positivi dall'innesto delle ovaie di *dimychilus viridescens* nei testicoli, mentre i trapianti nel fegato rimasero senza risultati.

Roux poi ottenne risultati diversi e concluse, che l'attecchimento si verifica con molto maggior probabilità, se si tratta di tessuti, che provengono dallo stesso foglietto, ma che talvolta esso avviene anche tra epiteli d'origine entodermica ed epiteli d'origine ectodermica.

Raehlmann afferma, che tessuti eguali dello stesso individuo tanto più facilmente attecchiscono l'un sull'altro, quanto più grande è l'affinità vegetativa delle loro cellule. Egli afferma di esser riuscito a trapiantare con successo pezzetti di mucosa del labbro sulla superficie interna della palpebra.

Ottolenghi, nel trapianto di pezzetti di ghiandola mascellare nei

reni o nella milza di conigli, potè osservare che, mentre la maggior parte del tessuto innestato andava incontro alla necrosi, alcune cellule si conservavano in vita, si moltiplicavano per cariocinesi e formavano strati cellulari, da cui poi si producevano nuovi acini e nuovi canali.

Le probabilità d'attecchimento d'un innesto, fra tessuti d'animali della stessa specie, sono maggiori o minori a seconda della *qualità delle cellule* che si innestano. La pelle, il periostio, il connettivo lasso si adattano più di tutti gli altri tessuti al trapiantamento. Per gli altri tessuti si può anche dire che tanto maggiore è la resistenza vitale delle cellule, tanto più facile è l'attecchimento. I tessuti che rapidamente muoiono appena tolti dall'animale, come è, per es., il sistema nervoso centrale, non attecchiscono affatto.

Nè sono indifferenti i *fattori meccanici* che si esplicano sul pezzo innestato, e che son determinati dai rapporti topografici con i tessuti vicini. Gli epiteli di rivestimento attecchiscono bene solo, quando possono crescere liberamente sulle superfici: al contrario altri tessuti attecchiscono solo se trapiantati nella profondità degli organi o nelle cavità del corpo (peritoneo, pleura), ove si trovano a contatto intimo con i visceri. La vicinanza di tessuti duri, come l'osso, la cartilagine, i tendini, ostacola di solito la concrescenza di pezzetti di organi molli trapiantati, mentre non impedisce affatto, come sopra si è detto l'innesto di tessuti della stessa specie.

Talvolta anche l'*orientamento* del pezzo innestato è di una qualche importanza e molti autori, fra cui principalmente Schoene, hanno posto la cosidetta questione della *polarità* (che sicuramente ha valore per le piante) anche per gli innesti fra tessuti animali. Si è cioè affermato, che in certi tessuti sussista una *direzione,* e che sia necessario, perchè l'innesto attecchisca, che si mantenga un rapporto normale tra la direzione o polarità del pezzo innestato e la direzione del tessuto ospite.

L'attecchimento è più facile quando il pezzo da innestare è immediatamente, dopo l'asportazione dall'animale che lo ha fornito, trasportato nella sede che gli è destinata: tuttavia si è visto, che attecchiscono anche pezzetti separati dall'animale da molte ore o da molti giorni, purchè conservati in modo conveniente: e per questa conservazione è di grande importanza la bassa temperatura. Infatti Küttner ebbe i migliori resultati con pezzetti mantenuti tra 0° e 1°. I pezzetti possono restare all'aria in ambiente umido, o immersi in soluzione fisiologica sterile. Qualsiasi altra sostanza, che si aggiunga alla soluzione fisiologica, diminuisce sempre la vitalità dei pezzetti da innestare (Bert).

Sugli *esiti* degli innesti, si deve pur riconoscere che, nel maggior numero dei casi, anche quando in un primo tempo la moltiplicazione delle cellule e l'ingrossamento del pezzetto ci facciano pensare ad un attecchimento definitivo, la morte del tessuto trapiantato è quasi sempre la regola, poichè intorno ad esso non manca quasi mai la produzione di un tessuto connettivo, che, col subire la trasformazione fibrosa cicatriziale, stringe e strozza le cellule, e ne oblitera le connessioni vascolari prima formate, in modo che queste cellule assai spesso finiscono con l'atrofizzarsi e sparire.

b) *Varie specie di innesti.* — Crediamo opportuno descrivere qui assai brevemente alcuni esempi di trapianti con tessuti adulti che hanno una maggiore importanza nella pratica chirurgica.

Innesti di cute. — Se ne ha notizia anche in periodi remoti della storia della medicina. Presentemente i metodi sono diversi e si eseguiscono plastiche con lembi, che ancora rimangono da una parte attaccati alla loro antica sede, o con piccoli pezzi staccati, che formano poi isolotti di rigenerazione.

Innesti di cute furono fatti anche per vedere a quali neoformazioni possa dar luogo l'epitelio epidermoidale, quando venga infossato in altri tessuti. Si formano così cisti e noduli epiteliali, che talvolta possono somigliare a teratomi. Ricorderemo a questo proposito i lavori di Rothmund, di Gussmann, di Dooremal, ecc.

Innesti di cartilagine, di periostio, di ossa, sono frequentemente eseguiti dai chirurgi con pieno successo. Meglio di tutti si adattano, quali materiali di innesto, pezzetti di osso d'animali della stessa specie o del soggetto medesimo, coperti ancora di periostio e contenenti ancora frammenti di midollo.

I trapianti di cartilagine furono proposti da Weglowski per rendere mobili le articolazioni anchilosate. I trapianti di articolazioni furono fatti da Lexer, da Buchmann e studiati sperimentalmente da Uhede e da Judet.

Innesti di nervi furono molte volte intrapresi, sia come esperimenti negli animali, sia nell'uomo, per riparare perdite di tronchi nervosi (Philippeaux, Vulpian). I pezzetti di nervi, lasciati liberi tra i tessuti o nelle cavità sierose, degenerano e muoiono. Quelli posti in comunicazione con altri tronchi nervosi, subiscono la degenerazione walleriana, mentre i nuclei delle guaine di Schwann proliferano (Saltykow). Si formano da questi nuclei catene di cellule affusate, nelle quali, nei casi favorevoli in cui si ripristina la funzionalità del nervo tagliato, penetrano cilindrassi dal moncone centrale. Insomma si ammette che il materiale trapiantato funzioni semplicemente da via di conduzione

dei cilindrassi, che si rigenerano (v. anche il cap. IV della parte IX del II volume).

Innesti di tiroide. — Trapianti di pezzetti di tiroide furono fatti con lo scopo di compensare la perdita di questa ghiandola ed evitare la comparsa della cachessia strumipriva. Tale questione fu studiata sperimentalmente con gran cura da Christiani e dai suoi allievi, e si ottennero risultati assai favorevoli.

Le modificazioni istologiche, che avvengono nei frammenti innestati, furono messe in evidenza da Enderlen, da Sultan e da altri, e si vide che compaiono dapprima fenomeni di necrosi e che ad essi succede poi una vivace rigenerazione.

Innesti di corpi surrenali. — Secondo Christiani i frammenti di corpi surrenali di ratti attecchiscono nella cavità peritoneale di questi animali: però si rigenera solo la sostanza corticale interrenale, mentre la midollare cromaffine degenera e si atrofizza. Questi trapianti, in ogni caso, non bastano a mantenere in vita l'animale, quando poi ad esso si estirpino ambedue le capsule. Risultati analoghi ottennero Toll, Busch, Leonard, Wright, Parodi ed altri.

Innesti di ovaie. — Anche con questi organi furono fatti molti esperimenti di innesti, sia a scopo sperimentale, sia anche dai chirurgi, nella donna, per conservare la funzione endocrina di questi organi nelle amputazioni degli organi genitali femminili.

Furono fatti trapianti d'ovaie in femmine e in maschi, e su sedi diverse. In genere nel tessuto trapiantato avvengono alterazioni profonde, che conducono all'atrofia completa. Secondo Simons però, le cellule interstiziali endocrine vivono a lungo e seguitano a funzionare, e Foà trovò, che le ovaie embrionali, trapiantate in giovani femmine, conservano completamente la loro struttura, il che non avviene se, come soggetti d'innesto, si usarono femmine adulte o maschi.

Innesti di testicoli. — Con lo stesso scopo e con analoghi resultati furono anche spesse volte eseguiti innesti di testicoli. Mantegazza trapiantò testicoli nel sacco linfatico della rana e vide spermatogoni ancora distinti dopo 70 giorni. In genere però il tessuto testicolare, se non degenera, si trasforma assai e restano per qualche tempo solo dei canalicoli, rivestiti di cellule poco differenziate cubiche o cilindriche (Ribbert).

Secondo alcuni sperimentatori, negli animali castrati l'innesto di testicoli può far ricomparire, almeno per alcun tempo, certi caratteri sessuali secondari. In questi ultimi tempi hanno fatto molto rumore le pubblicazioni di alcuni autori, che affermano la possibilità della ricomparsa della potenza sessuale nell'uomo, per innesto di tes-

suto testicolare. Queste affermazioni vanno accolte con molta riserva, perchè, come si è detto sopra, è sicuramente dimostrato che i pezzetti di qualsiasi organo, innestati in individui adulti, in breve perdono ogni vitalità, regrediscono e scompaiono.

Innesti con altri organi normali. — Furono fatti con la *prostata* (Serralach e Pares), coll'*ipofisi* (Del Conte, Sacerdotti, Canero), col *fegato* (Ribbert, Lubarsch), con le *ghiandole mammarie* (Ribbert), con le *ghiandole salivari* (Ribbert, Lubarsch, Lenghi, Marzuchi, Bizzozero), con la *milza* (Payr, Lüdke), ecc., ecc.

Innesti con tessuti di tumori. — Questi innesti, fatti sovratutto con pezzetti di carcinomi o di sarcomi, sono stati praticati negli animali e anche in qualche caso nell'uomo già affetto da un tumore inguaribile. Di tali esperimenti tratteremo nell'ultima parte del 2.° volume e vedremo come, su di essi, siano state fondate molte ipotesi eziologiche ed istogenetiche sui tumori maligni. Si è sperimentatato sovratutto sui topi, sui ratti, sui polli, sui cani e anche su animali di maggior mole, togliendo il materiale di innesto da tumori sviluppatisi spontaneamente negli animali medesimi. In molti casi, e in ispecie nei topi, nei ratti e nei polli l'attecchimento è sicuro, e dai pezzetti innestati si sviluppano tumori, che mostrano una grande rapidità di accrescimento e finiscono con l'acquistare anche dimensioni grandissime.

c) *Trapianti d'intieri organi o membra mediante la sutura dei vasi. Parabiosi.* — Dopochè Carrel ebbe ben sviluppato la tecnica delle connessioni vasali mediante la sutura, si pensò al trapianto di intieri organi da un animale all'altro. In questi ultimi tempi tali ricerche sono state intraprese da moltissimi autori con un grande entusiasmo; i resultati però sono stati in massima parte negativi, e solo alcuni sperimentatori, dotati di capacità tecniche specialissime, e provvisti di un materiale da esperimento particolarmente adatto ed accurato, possono vantare qualche successo sicuro.

I primi tentativi di Carrel e Guthrie, per il trapianto d'anse intestinali, del cuore, ecc. andarono a vuoto, e, solo più tardi, Carrel potè ottenere il saldamento d'un rene intiero in un cane, stabilendo naturalmente connessioni vasali ed ureterali.

Poi Carrel stesso trasportò una coscia d'un cane sulla superficie d'amputazione d'un altro cane e, dopo 15 giorni, constatò un completo saldamento del membro innestato. Trapiantò anche una porzione di testa d'un animale in un altro soggetto, suturando acconciamente i monconi delle carotidi e delle giugulari. Dopo tre settimane il saldamento era perfetto.

Zesas afferma di aver trapiantato intieri occhi di conigli e assicura che l'organo innestato era sensibile alla luce.

Per *parabiosi* si intende il saldamento di due animali (Sauerbruch e Heyde). Ciò riesce facilmente, non solo nelle specie inferiori (larve d'anfibi - Born), ma anche nei mammiferi adulti e specialmente nei ratti.

In genere la tecnica consiste nel produrre una larga ferita nel fianco di due animali e nel suturare insieme la pelle, gli strati muscolari e il peritoneo, in modo che le due cavità peritoneali comunichino insieme. Il saldamento avviene in modo perfetto e gli animali vivono benissimo.

Enderlen, Hotz, Flörken unirono anche le carotidi e le giugulari di due cani a fine di produrre una mescolanza nel sangue dei due animali.

Morpurgo, che si è occupato della parabiosi in una serie d'interessanti lavori, ha determinato per i ratti le condizioni, che rendono più facile e sicuro il saldamento dei due soggetti tra loro, e che mantengono la coppia più a lungo vivente e sana.

Queste ricerche hanno uno speciale interesse per tanti problemi, che si riferiscono al ricambio organico, alla funzione degli organi a secrezione interna, al modo di agire degli ormoni, all'immunità, allo sviluppo dei tumori: ma non potremmo ora diffonderci più su questo argomento, che già esorbita dai confini della patologia cellulare.

Appunti bibliografici.

Sulle *culture di cellule*, vedi:

Harrison, *Journ. Exper. Zoology*, 1910, IX, 787.

Carrel e Burrows, *Journ. Exper. Med.*, 1911, XIII, 387.

Carrel, *Journ. Am. Med. Ass.*, 1911, LVII. — *Journ. Exper. Med.*, Vol. XV, n. 5, 1912.

Pozzi, *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1912, LXVII, pag. 26.

G. Levi, *Memorie della R. Accad. dei Lincei*, vol. 12, pag. 141, 1919.

Sugli *innesti* vedi:

Bizzozero, *Atti della R. Acc. delle scienze di Torino*, vol. 28, 1893.

Herlitzka, *Ricerche sul trapiantamento*. Milano, Società Editrice Libraria, 1890.

Vetzel, *Arch. f. mikr anat.*, 1895, p. 273.

Born, *Arch. f. Entwickelungsmechanick*, vol. IV.

Galeotti e Vllasanta, *Arch. für Entwickelungsmechanick der Organismen*, vol. XIII, p. 1 e 2.

Barfurth, *Arch. f. mikr. Anat.*, vol. 37, 1891.

Feré, *C. R. de la Soc. de Biol.*, vol. X, p. 331.

Birch-Hischfeld e Garten, *Zieglers's Beiträge*, vol. 26, fasc. 1, 1899.

Goldzieher e Makai, *Regeneration. Trasplantation und Parabiose. Ergebnisse der allgemeinen Pathologie*, anno XVI, parte II, 1912, pag. 344. (Vi si trova molta bibliografia su questi argomenti).

CAPITOLO VI.

Rigenerazione.

I. — Teoria generale della rigenerazione.

Allorchè un essere vivente è soggetto a distruzioni parziali del suo corpo, la parte perduta può esser formata di nuovo, per opera della sostanza vivente rimasta. In tal modo noi possiamo enunciare la legge della rigenerazione nella sua forma più generale. Ora è da notarsi, che la rigenerazione può avvenire sia negli esseri unicellulari, a riparare porzioni di citoplasma perdute, sia, nei metazoi, a ricostruire intere serie di cellule od anche intieri tessuti od organi, che furono distrutti.

Gli esperimenti di *merotomia* fatti da Gruber, da Nussbaum, da Balbiani negli infusori dimostrarono, che questi esseri posseggono la capacità di riprodurre anche la metà del loro corpo asportato, mediante un taglio fatto delicatamente e in modo da non ledere il nucleo. Nei lombrici possono rigenerarsi i tessuti di porzioni considerevoli del corpo, nelle lucertole può riformarsi la coda perduta, e nelle salamandre la coda e le zampe, con le ossa, i muscoli, i nervi, che si trovano in queste membra.

Prima di procedere nello studio dei fenomeni di rigenerazione negli animali superiori, dobbiamo ricordare che alcuni tessuti ed organi, anche degli individui adulti, muoiono per vecchiaia o per esaurimento funzionale, e in questi si verificano sempre processi di rigenerazione, destinati a compensare le perdite subìte dall'organo, e così si può parlare di una *rigenerazione fisiologica*. In altri tale fatto non si verifica, e, se insorge rigenerazione, questa ha lo scopo di riparare perdite accidentali dell'organo, avvenute per lesioni di varia natura, e qui si può dunque parlare di *rigenerazione patologica*.

È proprio sulla rigenerazione patologica che sono stati fatti gli studi più importanti, e che hanno avuto luogo le discussioni più vive, specialmente per riguardo alle sue cause immediate, al meccanismo intimo ed ai processi evolutivi con cui essa si compie.

Tutte queste ricerche hanno anche un grande interesse pratico, poichè al chirurgo ed al medico importa sapere, fino a che punto si può contare sulla rigenerazione perfetta, e perciò sulla *restitutio ad integrum*

dopo demolizioni operatorie o dopo lesioni spontanee dei vari organi e tessuti del corpo umano.

Considereremo dapprima i seguenti punti di indole generale, e passeremo poi all'esame dei più importanti processi rigenerativi.

1. *Capacità rigenerativa.* — Prima di tutto vediamo, se si hanno criteri per stabilire, in quali tessuti esistano questi *poteri di rigenerazione* (poichè abbiamo detto, che non tutti i tessuti sono capaci di rigenerare) e quale sia la forza rigeneratrice delle varie cellule.

Per riguardo alle capacità, che hanno certi animali, di riprodurre intieri organi perduti, Weismann aveva ammesso, che la rigenerazione si stabilisce filogeneticamente per selezione là dove essa è utile, e dove ha occasione di esercitarsi frequentemente. La lucertola è capace di rimettere la sua coda perchè, per la fragilità di quest'organo, essa è esposta a perderla sovente; nel tritone, che vive in acque abitate da altri esseri voraci, e che è esposto a perdere la coda o le zampe per un morso, esiste la facolta della rigenerazione di questi organi, cosa che non avviene per il proteo (benchè assai somigliante al tritone) che vive in acque oscure, tranquille e senza abitatori voraci.

Invece quest'interpretazione finalistica è stata dimostrata erronea da Kammerer, secondo il quale anche il proteo diviene capace di rigenerare l'arto, qualora lo si allevi in ambiente favorevole di temperatura, di nutrimento, ecc. Perciò, almeno in molti casi, il fattore dell'ambiente esterno interverebbe ad inibire o ad attivare la rigenerazione, assai più di oscure cause interne, e questo anche nei vertebrati superiori.

Per riguardo ai vari tessuti degli organismi superiori ripetiamo le conclusioni di Aschoff:

a) La capacità rigenerativa diminuisce nel mondo vivente con il complicarsi dell'organizzazione.

b) In ogni singolo individuo la suddetta capacità si comporta, per ogni tessuto, inversamente al grado della differenziazione, raggiunto dal tessuto stesso. Tanto più giovane è un organismo, tanto più facile è la rigenerazione.

Riguardo alla diversa *forza rigenerativa,* posseduta da vari tessuti, Bizzozero afferma che l'intensità, con cui vengono riparate perdite di tessuto per cause patologiche, è in concordanza con la capacità di accrescimento e di mutamento delle cellule, che i tessuti posseggono in condizioni normali, e quindi, in conformità di quanto è stato detto precedentemente, Bizzozero divide, anche per questo rapporto, i tessuti stessi in vari gruppi.

In un primo gruppo predominano, per intensità e per rapidità di rigenerazione, tessuti ad elementi labili, epiteli di rivestimento

le ghiandole sebacee, ecc.; vengono in seconda linea i tessuti ad elementi stabili, il tessuto connettivo, il cartilagineo e l'osseo, e il tessuto muscolare liscio, ecc.

In un secondo gruppo Bizzozero mette poi i tessuti ad elementi perenni, cioè il muscolare striato e il nervoso, nei quali la rigenerazione o fa difetto od avviene con modalità particolari.

2. *Cause della rigenerazione patologica.* — Le cause prime di questi processi rigenerativi sono, come abbiamo detto, lesioni che distruggono porzioni d'organi e di tessuti, lesioni che possono provenire da traumi, da processi necrotici di varia natura (causticazioni, intossicazioni, necrosi ischemiche, ecc.). Avvenuta una tal lesione, le cellule rimaste entrano in un periodo di attività riproduttiva (per cariocinesi) e incomincia la *neoformazione riparatrice.*

Riguardo al modo, con cui la perdita di una porzione del tessuto è cagione che entrino in attività gli stimoli interni alla riproduzione, i quali esistevano latenti nelle cellule, ci contenteremo di esporre le opinini di alcuni autori. Weigert per il primo ammise, come causa immediata della rigenerazione, la scomparsa di ostacoli di tensione tra le singole cellule di un tessuto. Ribbert afferma, che lo scomparire delle resistenze, che le cellule asportate esercitavano su quelle rimaste, conduce l'energia riproduttiva di queste ultime da uno stato potenziale ad uno stato attuale. Roux esprime una opinione alquanto differente e che ci sembra più giusta: « L'entrare in azione dei meccanismi della rigenerazione e della postrigenerazione non avviene probabilmente per un momento qualitativamente non efficace, come è la semplice scomparsa della pressione laterale sulla superficie di lesione, ma essenzialmente per la scomparsa di cellule specificamente differenziate e con ciò per la mancanza di azioni di vicinanza specifiche, o almeno per l'influenza di stimoli anormali, determinati dai nuovi contatti, che si stabiliscono ».

Altri (Przibram) hanno pensato, come causa dei processi rigenerativi, a modificazioni del metabolismo cellulare, dipendenti dalla scomparsa di porzioni di tessuti, poichè alle parti rimaste seguitano a giungere quantità di sostanze nutritizie, che sono ora eccessive e perciò le cellule più nutrite entrano in attività riproduttiva e ciò dura, finchè, col crescere del nuovo tessuto, si ristabilisce un equilibrio fra le sostanze nutritizie apportate ed il loro consumo. Queste ipotesi sono anche appoggiate dai botanici (Fanse, Goebel ed altri).

Driesch ritiene che veruna fra le ipotesi finora avanzate sulle cause della rigenerazione resista alla critica, e ricorre ad un'interpretazione prettamente vitalistica, supponendo, che l'organismo possieda, insita in

sè, la proprietà di ricostituire le parti mancanti in forma identica alla preesistente, quasi che durante la rigenerazione, come durante lo sviluppo, si raggiungesse un fine prestabilito (*ipotesi dell'entelechia*).

Per concludere su queste argomentazioni troppo speculative, diremo che nella rigenerazione entra in giuoco quell'*indipendenza biologica* delle cellule, di cui abbiamo trattato nel capitolo precedente (vedi pag. 778).

Le cellule situate nel limite della lesione, liberate dalle azioni inibitrici degli elementi che prima erano loro vicini, entrano in uno stato di grande attività di moltiplicazione e di migrazione, proprio come avviene nelle culture di cellule. Però in questo caso ricompaiono le proprietà architettoniche delle cellule neoformate e il loro potere di differenziarsi nelle direzioni loro proprie e normali come ora diremo.

3. *Meccanismo della rigenerazione.* — Cominciamo con l'esporre alcune opinioni sopra questo argomento, e vediamo, come i differenti autori spieghino i fatti di moltiplicazione cellulare e la metamorfosi, che certi elementi anatomici subiscono durante la rigenerazione.

Kölliker ammette che, durante lo sviluppo ontogenetico, restino nei tessuti adulti, che poi si mostrano capaci di rigenerare, delle cellule non differenziate, embrionali, le quali vivano di una vita latente nelle condizioni normali ed entrino in attività, solo quando si verificano stimoli alla rigenerazione, e così riproducano i tessuti perduti.

Secondo O. Hertwig, ogni cellula contiene in sè, allo stato latente, un plasma germinale (*idioplasma*) che, dietro adatti stimoli, ritornerebbe attivo, per riprodurre le cellule e i tessuti che l'organismo potesse avere perduto.

Ma più adatta a darci una rappresentazione dei meccanismi della rigenerazione normale e patologica nei tessuti è l'ipotesi weismanniana sul plasma di riserva, e Godlewski e Hansemann ed altri la hanno appunto in questo senso e con successo applicata.

Invero il fenomeno principale, che in generale si verifica nei processi rigenerativi, è, come si è detto, quello di un ritorno delle cellule verso lo stato embrionale, verso quello stato, in cui la funzione riproduttiva ha una enorme prevalenza sopra le altre funzioni cellulari; e questo appunto è necessario affinchè la rigenerazione si manifesti. Nelle cellule poco differenziate, questa anaplasia è poco spiccata, mentre è evidentissima nelle cellule altamente differenziate, nelle quali la preponderanza della loro funzione specifica si è formata a scapito della facoltà riproduttiva; ond'è che queste cellule, così differenziate, non sono come tali capaci di riprodursi, e debbono cangiar forma e

disposizioni funzionali, affinchè la moltiplicazione di esse possa verificarsi.

Secondo Weissmann, la sdifferenziazione consiste appunto nella entrata in attività del plasma di riserva, che contiene un numero di determinanti maggiore di quello, che già prima era attivo, per cui la potenzialità delle cellule, al periodo della sdifferenziazione, viene e trovarsi aumentata.

Ma mentre si producono e si moltiplicano queste cellule anaplastiche, quasi embrionarie, a poco a poco le più adulte fra esse risalgono la scala della differenziazione e, come numerosi esperimenti dimostrano, se il processo rigenerativo segue indisturbato, esse percorrono la stessa via, che le loro congeneri nello sviluppo embrionale percorsero, cioè riproducono tessuti adulti, secondo lo stesso meccanismo dello svolgimento embrionale.

Vedremo fra poco, come gli studi di alcuni autori sulla rigenerazione di certi tessuti, forniscano a queste idee teoriche un appoggio sicuro.

I processi rigenerativi sono differentemente influenzati da vari agenti fisici e chimici. Morpurgo dimostrò che convenienti aumenti di *temperatura* affrettano la rigenerazione cellulare; Schultz, Driesch, Hertwig constatarono, negli animali inferiori, che la rigenerazione, come lo sviluppo e l'accrescimento, avviene tanto più rapidamente quanto più è alta la temperatura, fino a che si raggiunga un *optimum*, dopo il quale la rigenerazione si rallenta o scompare.

La *luce solare* ha pure un'influenza favorevole su certi processi rigenerativi (Loeb, Peebles, Goldfart) e, dei vari raggi, agiscono attivamente gli ultravioletti e i bleu, mentre poco attivi sono i raggi rossi. Ma irradiazioni intense con raggi ultravioletti (Torraca) con raggi Röntgen o di radio (Schaper) diminuiscono o aboliscono completamente i processi di rigenerazione.

Per riguardo agli *agenti chimici* vanno ricordate anzitutto le importanti ricerche di Loeb, il quale dimostrò la necessità dell'ossigeno e d'una certa quantità di sali di Mg e di K per i processi rigenerativi. Invece altri sali, quelli che contengono il catione Ca o l'anione SO_4 esercitano un'influenza inibitrice sulla rigenerazione (Loeb, Beebe, Stockhard, Herbst). Assai importanti sono alcune ricerche (Reinke, Werner) che dimostrano che l'etere e altre sostanze, che disciolgono i lipoidi, stimolano e affrettano il processo di moltiplicazione cellulare e la rigenerazione dei tessuti.

È assai dubbio se il sistema nervoso abbia influenza sul decorso del processo rigenerativo. G. Wolff e Walter hanno notato, che l'estirpazione del midollo lombare non ha influenza sul decorso della rige-

nerazione della zampa del tritone, mentre se si estirpano in più i gangli corrispondenti, la rigenerazione fa difetto; lo stimolo all'accrescimento sarebbe adunque dato dai nervi sensitivi. Goldfarb ha invece riscontrato che l'estirpazione del nervo non impedisce la rigenerazione.

La rigenerazione si compie indipendentemente dalla nutrizione. Morgan ha riscontrato che, almeno nei tritoni, essa avviene in modo identico tanto negli animali affamati che in quelli ben nutriti.

4. *Anomalie della rigenerazione.* — Per lo più, e specialmente nelle forme superiori, la parte rigenerata è identica alla parte perduta. Ma talora, in alcuni animali inferiori, furono osservate in questo riguardo notevoli anomalie, che si designarono con nomi diversi.

Eteromorfosi (J. Loeb), cioè la formazione di un tessuto o di un organo affatto diverso da quello perduto dall'animale nella lesione. Così, nelle ascidie e nei polipi idroidi, fu osservata la formazione di una testa nell'estremo podalico, e, nei crostacei, la riproduzione di un'antenna al posto di un occhio perduto o di una pinza al posto di una gamba (Herbst).

Rigenerazione ipotipica. (Giard), quando si riproduce *meno* di quello che fu perduto: così nei polipi idroidi, una testa con minor numero di tentacoli (Pelbles), nel lombrico una parte del corpo con minor numero di segmenti (Morgan), nei crostacei una pinza più piccola (Przibram) o una gamba con minor numero di articoli (Tornier).

Sovrarigenerazione (Carfurth) o *rigenerazione sovrabbondante* (Weigert), quando si riproduce *più* di quello che fu perduto, e questo è il caso più frequente e generale. Fu osservato negli anfibi, in cui la perdita di una zampa con 4 dita era riparata con la produzione di una con cinque dita. Secondo Zander, Tornier, Ballwitz e altri, molte malformazioni congenite del tipo della polidattilia, delle membra soprannumerarie ecc., si debbono interpretare come fatti di rigenerazione sovrabbondante, susseguenti a lesioni avvenute nella vita embrionale.

II. — Rigenerazione degli esseri unicellulari.

Sono state fatte su questo argomento numerose ricerche, fra le quali le più belle sono quelle di Gruber, di Nussbaum e di Balbiani. Il primo di questi ricercatori sperimentò sullo *stentor coeruleus* e vide, che qualsiasi parte di esso, separata dal resto del corpo, era capace di ricostituire l'intiero individuo. Tagliando longitudinalmente uno di questi esseri unicellulari, in modo però che le due metà rimanessero

attaccate per un sottil tratto, in ogni porzione si rigenerava la parte mancante, e si veniva a costituire così una forma doppia. Nussbaum ripetè analoghi esperimenti sulla *gastrostyla vorax*, un infusorio, che si trova nelle infusioni di fieno, e vide, che solo i frammenti provvisti di nucleo o di porzioni di esso, erano capaci di riprodurre l'individuo intiero, mentre quelli privi di materiali nucleari, benchè seguitassero a vivere ad a muover le loro ciglia per qualche giorno, pur non potevano rigenerarsi. Questo fatto è stato constatato anche da altri autori (Hofer, Verworn), su differenti organismi unicellulari e quindi è stato enunciato questo principio, che cioè i fenomeni dell'accrescimento e della rigenerazione del protoplasma sono provocati e diretti dal nucleo, il quale è dunque l'elemento cellulare, a cui sono legati necessariamente i fatti di rigenerazione.

Anche la grandezza del frammento, da cui si deve rigenerare l'individuo, ha principale importanza, e, quando si frammenti troppo un protozoo, i suoi pezzi non dànno più luogo a rigenerazione. Ciò fu constatato per molte amebe e per lo *stentor polymorphus* (Lillie). Secondo Morgan però, posseggono proprietà rigenerativa anche i pezzetti di *stentor* ridotti ad $^1/_{64}$ della cellula primitiva. Se in un protozoo si producono strappamenti o lesioni profonde, si possono ottenere delle forme mostruose e anche coppie o aggruppamenti di 3 o 4 individui, che per molto tempo restano uniti fra loro. Anche per i protozoi ha luogo dunque il fenomeno della rigenerazione sovrabbondante.

III. — La rigenerazione negli embrioni e negli invertebrati.

I fenomeni consecutivi alla separazione od alla distruzione di blastomeri dall'uovo in segmentazione a rigore non rientrano nel grande gruppo dei fenomeni rigenerativi. L'ipotesi della postgenerazione di Roux si potrà prestare a spiegare qualche singolo caso di rigenerazione nell'uovo o nell'embrione, ma non ha un valore generale.

Perciò, nonostante il grande interesse di quest'argomento, non riteniamo conveniente di riunirlo ai veri e propri fenomeni rigenerativi, rimandando per indicazioni in proposito ai libri di embriologia o di meccanica dello sviluppo.

Negli embrioni più o meno sviluppati di anfibii (i meglio studiati da tale punto di vista) la capacità rigenerativa è elevatissima; parti del corpo asportate si riproducono e si restaurano con grande rapidità.

Fu osservata la rigenerazione di abbozzi di ghiandole e di muscoli, del placode olfattivo, ecc. Solamente nel sistema nervoso centrale la rigenerazione sembra più limitata.

Nei polipi e nelle planarie la potenzialità rigenerativa di tutti i tessuti è molto elevata; frammenti del corpo riproducono l'organismo completo, come è noto da lungo tempo.

La rigenerazione dei molluschi fu scoperta da Spallanzani; nelle chiocciole i tentacoli coi rispettivi organi di senso si rigenerano. La sola parte delle immortali ricerche di Spallanzani che non fu confermata riguarda la rigenerazione della testa intera, se questa fu asportata assieme all'anello nervoso periesofageo.

Della straordinaria potenzialità rigenerativa di alcuni tunicati, (*clavellina*) dimostrata dalle ricerche di Driesch, abbiamo detto in altro capitolo.

IV. — Rigenerazione di tessuti adulti di vertebrati.

1. *Epiteli di rivestimento.* — I *processi riparativi* di ferite della *cute*, della *cornea*, delle *mucose di rivestimento* furono studiati da vari autori su anfibi e su mammiferi. Le conclusioni più importanti furono queste: il difetto del tessuto viene rapidamente riparato per processi di moltiplicazione, che si verificano dapprima negli epiteli immediatamente vicini alla lesione; questi formano in principio un solo strato sopra il tessuto leso, ma poi si ricostituisce la struttura originaria.

Le osservazioni di Peters e le più recenti di Oppel su cornee separate dall'organismo hanno dimostrato, che perdite di sostanza nell'epitelio corneale vengono rapidamente colmate per migrazione attiva delle cellule, le quali dai bordi della ferita scivolano, assumendo forma sferica, nella regione ove l'epitelio fa difetto; si tratta di una varietà di movimento protoplasmatico, simile a quello delle cellule coltivate in vitro.

Nella moltiplicazione rigenerativa si hanno elementi, che non differiscono affatto dai progenitori, e tale moltiplicazione avviene quasi sempre per cariocinesi. Secondo Ziegler, von Rath, Barfurth, fatti di amitosi, quando si verificano, conducono alla produzione di cellule, che non presentano alcuna resistenza, che hanno ufficio e caratteri transitori e che ben presto muoiono, lasciando il posto agli epiteli ben costituiti di origine cariocinetica.

Nella rigenerazione degli *epiteli vibratili,* stratificati della trachea e degli epiteli vibratili semplici dell'utero, si ha un bell'esempio della

sdifferenziazione, a cui questi elementi vanno incontro nel periodo della moltiplicazione. Griffini infatti ha osservato, in casi di lesioni di queste mucose, che dall'epitelio preesistente si sviluppano cellule epiteliali semplici, pavimentose, ad un solo strato e che più tardi queste si trasformano in cellule cilindriche, che si dispongono in più strati (trachea) e che ulteriormente acquistano i loro organi specifici, cioè le ciglia vibratili.

I processi di rigenerazione della *mucosa uterina* si svolgono generalmente con grande attività, quando si tratta di riparare le perdite di mucosa postmestruali (Wendeler, Mandl), o puerperali, nel punto ove si distaccò la placenta (Strahl, Kiersnowski, Rathke). La riparazione avviene così: per proliferazione cariocinetica delle cellule rimaste, la porzione lesa si copre di uno strato di cellule piatte, che poi seguitando a moltiplicarsi, prendono i caratteri di quelle della mucosa normale. Secondi Bossi da queste cellule si riformano anche, per invaginazioni, le ghiandole della mucosa uterina.

Per riguardo alla rigenerazione patologica di queste mucose non si trovano molti dati nella bibliografia. Sebastian studiò nell'uomo la rigenerazione della mucosa intestinale, dopo le ulcerazioni tifose e Habicht e Amenomya lo stesso fenomeno in casi di lesioni intestinali tubercolari, giunte a guarigione. Le cellule cilindriche dei contorni delle ulcerazioni si moltiplicano per cariocinesi, e le cellule neoformate ricoprono a poco a poco il tessuto di granulazione e formano di nuovo le cripte di Lieberkühn. Queste cellule sono dapprima quasi cubiche e solo più tardi divengono nettamente cilindriche e acquistano i caratteri degli epiteli intestinali normali.

2. *Ghiandole. - Ghiandole cutanee.* — Tarchetti nei tritoni constatò, che queste ghiandole si riproducono dalle cellule, che formano lo strato basale dell'epitelio. I condotti escretori si formano per invaginazioni degli strati più superficiali. Per la pelle dell'uomo vi sono molte ricerche di dermatologi (Andry, Bettmann, Dalbanco, Zander, Gurewitch). In genere si constatò, che le ghiandole sebacee si riformano dall'epitelio malpighiano che, in qualche punto si ingrossa e forma dei globi, i quali si affondano nel connettivo e in seguito si canalizzano.

Ghiandola mammaria. — Wlasow vide che porzioni di questa ghiandola si possono formare dai tubi galattofori e anche dall'epidermide. Dall'epitelio più superficiale partono propaggini, che si canalizzano e vanno a congiungersi con tuboli neoformati dai dutti galattofori: anche gli alveoli aumentano in volume e producono nuovi acini, capaci ben presto di funzionare.

Fegato. — Processi di neoformazione nel fegato si possono avere, sia come fatti di iperplasia compensatoria nel tessuto rimato sano, allorchè porzioni di esso siano state distrutte o rese incapaci di funzionare in causa di processi patologici di varia natura (cisti da echinococco, gomme, tumori, cirrosi parziale), sia per riparare porzioni dell'organo distrutto (per ematomi, per atrofia gialla acuta (Ströbe, Kretz), per ascessi, per ferite, ecc.). In questi casi il processo rigenerativo non decorre con tanta chiarezza, come allorchè si producono sperimentalmente estirpazioni parziali del parenchima epatico (Tizzoni, Podwyssotzki, Ponfick). Ponfick, dopo aver estirpato nei conigli i $^3/_4$ del fegato, riotteneva un fegato, quasi normale per peso e volume.

In ogni caso si osservò una vivace proliferazione delle cellule epatiche rimaste integre, mediante processi cariocinetici e amitotici Le cellule neoformate, non differenti dalle progenitrici, si disponevano in conglomerati e in tubi (Kretz), che poi diventavano lobuli normali. Griffini afferma, che il processo di rigenerazione trova una perfetta analogia nello sviluppo embrionario di questo organo; i cordoni epiteliali provengono direttamente dai condotti biliari preesistenti, di cui le cellule sono in proliferazione attiva. Ströbe constatò, che gli elementi neoformati avevano la capacità di secernere la bile come le cellule preesistenti. Nello stesso tempo ha luogo una neoformazione di canali biliari e di vasi, in una misura sufficiente per il trasporto dei materiali di secrezione e per la nutrizione delle porzioni rigenerate.

Interessanti sono le osservazioni di Huebschmann sui processi rigenerativi del fegato dopo certe malattie infettive (tifo, vaiolo). Egli vide numerosissime mitosi nelle cellule rimaste integre dal processo necrobiotico, che aveva colpito intieri lobuli epatici. Osservò anche gemmazioni, costituite da cellule epatiche, al bordo di alcuni acini, gemmazioni evidentemente destinate a formare nuovi acini.

Reni. — Per i reni si può ripetere ciò, che è stato detto per il fegato; che cioè processi di neoformazione possono avere un carattere compensatorio, o possono servire semplicemente a ricostruire porzioni dell'organo distrutto. Allorchè soltanto le cellule epiteliali dei canalicoli sono in maggiore o minor copia distrutte (in genere per processi degenerativi), mentre restano ancora le membrane dei tubuli, questi si rivestono di epiteli rigenerati dalle cellule sfuggite alla lesione, e tale proliferazione ha generalmente luogo per cariocinesi (Jatta). Allorchè poi vengono distrutte totalmente porzioni di rene, il processo di rigenerazione è più complicato e diversi reperti si sono avuti in proposito. Thorel, nei processi di riparazione di infarti renali, osservò, che dalle cellule canalicolari, rimaste viventi, prive di membrana

propria (poichè la membrana propria dei canalicoli in vicinanza della lesione si necrotizzava in parte), e proliferate, si sviluppavano cordoni o tubi cellulari, che poi si ricoprivano di una membrana proveniente dagli elementi interstiziali. Così si riproducevano nuovi canalicoli.

In questi processi rigenerativi è assai frequente la formazione di cellule giganti, le quali sono l'espressione di una esagerata attività proliferativa degli epiteli (Tilp), di una tendenza alla rigenerazione sovrabbondante ed eteromorfa. Infatti non è raro constatare, dopo alcune lesioni, la formazione di un tessuto renale, embrionale, con imitazioni di glomeruli, o di un tessuto adenomatoso. Non è però escluso, che anche le suddette cellule giganti, ulteriormente trasformandosi, possano dar origine ad epiteli renali normali.

Pancreas. — In questa ghiandola fu studiata recentemente la rigenerazione da Weichselbaum, da Kyrie, da Ssobolew e da altri. Si vide che la neoformazione delle isole e degli acini si origina in parte dalle cellule preesistenti, in parte e forse più dai condotti escretori, dai quali, per un diverso processo di differenziazione, si forma e tessuto insulare e tessuto acinoso.

Ghiandole salivari. — Fuckel, osservò la neoformazione di intieri lobuli ghiandolari, per gemmazioni dei canali preesistenti, ma non potè dimostrare, se i lobuli neoformati fossero capaci di secernere.

Secondo Carraro, nei processi riparativi delle ghiandole salivari, si formano tubi ghiandolari, costituiti da cellule cubiche, diverse assai dalle cellule normali degli acini. Questo autore afferma che contemporaneamente avviene una metamorfosi adenomatosa del tessuto ghiandolare preesistente, il quale perde anche esso la facoltà di funzionare: ciò che è veramente sorprendente, poichè sarebbe questo il solo caso, in cui un processo rigenerativo tenderebbe a diminuire le funzioni specifiche dell'organo leso, piuttosto che a ripristinarle.

Tiroide. — Ribbert afferma, che la tiroide si rigenera con grande facilità, rinnovandosi gli epiteli a spese degli elementi preesistenti e Ziegler ebbe occasione di osservare fatti di rigenerazione, di indole compensatoria, per distruzioni dovute a un processo di strumite benigna.

Motta-Coco studiò sperimentalmente nei cani la rigenerazione di questa ghiandola, dopo resezioni parziali di essa. Secondo questo autore, negli epiteli rimasti sani in vicinanza della lesione, si svolgono rigogliosamente fatti di moltiplicazione cellulare per cariocinesi, e così si costituiscono dei nidi cellulari, e da essi, per modificazioni, che sopraggiungono nella distribuzione e nella conformazione degli elementi neoformati, si producono nuove vescicole e con esse nuovi lobuli tiroidei, identici a quelli delle ghiandole adulte e normali.

3. *Altri organi. - Polmoni.* — Secondo Petrone nella rigenerazione del tessuto polmonare si formano, entro un connettivo giovane, canali rivestiti di epiteli, i quali mostrano caratteri embrionali; e che si dividono poi dicotomicamente e terminanò talvolta ad ansa; essi hanno l'aspetto dei tubi, che si riscontrano nel polmone fetale. Più tardi, nel fondo di essi, si produce una dilatazione ampollare e così si costituiscono i veri alveoli.

Testicoli. — Riguardo alla rigenerazione dei testicoli riassumeremo

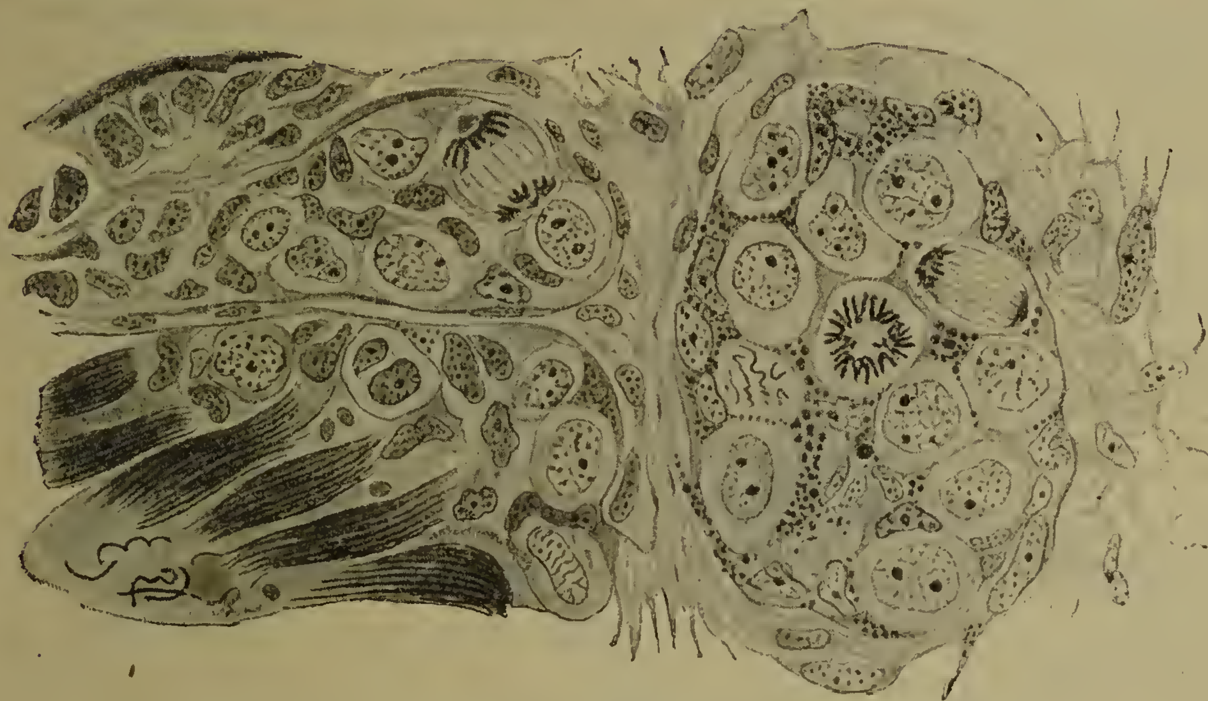


Fig. 225. — Testicolo di rana in rigenerazione.
Un'alveolo neoformato, costituito da spermatogoni fittamente disposti (da Maximow).

i risultati delle ricerche di Griffini: Il parenchima nuovo si forma mediante la proliferazione dell'epitelio dei dutti escretori preesistenti, i quali si prolungano e si ramificano entro il tessuto connettivo embrionale, che fin da principio riempie la soluzione di continuità, e mediante la produzione di cellule, analoghe alle germinali primitive (spermatogoni), in seno all'epitelio delle estremità dilatate a fondo cieco di questi dutti, le quali estremità, per proliferazione cellulare, si trasformano poco a poco in piccole e giovani ampolle, che in seguito si ingrandiscono e si perfezionano nella loro struttura .

Più recentemenle Maximow, ha osservato che, dopo una lesione dei testicoli, gli spermatidi e gli spermociti e anche gli spermatogoni subiscono complicate alterazioni, che hanno un carattere progressivo; ma più tardi queste cellule vanno spesso incontro a processi regressivi; si moltiplicano talora per cariocinesi atipica e le scarse cellule neoformate vanno a rivestire i canalicoli preesistenti, che per le lesioni erano rimasti privi di cellule. Questo processo rigenerativo difficilmente però conduce ad un aumento della superficie specificatamente funzio-

nante del testicolo. e mai basta a compensare al tutto le perdite subite dall'organo (fig. 225).

Ovaie. — La rigenerazione dell'ovaio, dopo estirpazioni di porzioni di esso, segue, secondo Pugnat, per una proliferazione, per continuità, del connettivo e dell'epitelio germinativo, il quale dapprima ha caratteri embrionali e diviene ben presto capace di produrre ovociti, come il tessuto preesistente.

4. *Tessuti connettivali.* — I processi di rigenerazione e di neoformazione del connettivo, i quali insorgono a riparare perdite di sostanze



Fig. 226. — *Cellule connettivali* dell'omento di coniglio in neoformazione. Colorazione col metodo di Nissl (da Reddingius).

nell'organismo (*tessuti di granulazione*), sono identici a quelli che si verificano, in differenti condizioni, nei focolari di infiammazione, e di elementi morti, ecc. Cosicchè noi dovremo adesso tener conto anche delle ricerche, che si svolsero sopra questi ultimi soggetti.

La questione principale è la seguente: allorchè si stabiliscono fatti di neoformazione di connettivo, il tessuto neoformato contiene, in un periodo iniziale, cellule di diversa natura e di diversa origine e cioè leucociti polinucleati di evidente origine sanguigna; cellule mononucleate, dotate di spiccate proprietà migratorie, probabilmente provenienti anch'esse dal sangue; elementi provenienti dagli endoteli dei capillari neoformati; cellule connettivali fisse, provenienti dalle cellule connettivali preesistenti; più tardi tutti questi vari elementi cedono il posto alle solite cellule connettivali ed a fasci di fibre connettivali ed elastiche. Orbene le *cellule connettivali fisse*, permanenti, si originano soltanto dalle cellule eguali preesistenti, e tutti gli altri elementi

sopra citati hanno soltanto una esistenza transitoria nel tessuto neoformato, ovvero anche essi prendono parte alla costituzione definitiva di esso?

Gli autori, che in addietro si occuparono di tale argomento, risposero affermativamente alla seconda parte della nostra questione; poi molti altri sperimentatori, tra i quali Grawitz ed Eberth, affermarono, che, per lo meno per le cellule migranti, si può escludere ogni compartecipazione alla neoformazione del connettivo, mentre Ziegler concludeva, che la neoformazione del connettivo procede principalmente per opera delle cellule fisse, preesistenti e che, se una compartecipazione delle cellule migranti non è dimostrata, tuttavia non si hanno dati per escluderla definitivamente. Più recentemente Arnold e Ribbert ritornarono all'antico concetto, avendo osservato trasformazioni di leucociti in cellule fusiformi e giganti. Inoltre è stato osservato che leucociti, cellule fisse ed endoteli vasali, si moltiplicano per cariocinesi nei primi periodi della neoformazione e che tali processi cariocinetici sono in tutti tre i casi identici e dànno origine a cellule eguali.

La questione è stata posta di nuovo da Marchand e da Lubarsch, Anche per la rigenerazione del connettivo, come per la rigenerazione di altri tessuti, si deve principalmente tener conto dei resultati dell'embriologia. Ora, come è noto, nell'embrione assai presto compaiono cellule, dotate di proprietà migratorie, le quali poi, per successivi processi di differenziazione, dànno origine agli elementi del sistema circolatorio da una parte e agli elementi del connettivo dall'altra; i così detti *clasmatociti* di Ranvier, a cui si deve principalmente la neoformazione del connettivo, sarebbero appunto elementi embrionali (simili in tutto alle *cellule migratorie primitive*), che proverrebbero, in seguito a un processo di sdifferenziazione, sia dai leucociti sanguigni, sia dagli elementi degli endoteli dei capillari, sia dalle cellule fisse del connettivo; elementi che, avendo una stessa origine, avrebbero conservato tutti la stessa capacità di ritornare in uno stato eguale di cellule meno differenziate. I *clasmatociti* poi si trasformerebbero tutti in un reticolato di cellule connettivali ramificate, il protoplasma delle quali subirebbe più tardi una differenziazione fibrillare, e diverrebbero identiche alle cellule fisse del connettivo adulto.

Lo studio della *rigenerazione dei tendini* ha una importanza chirurgica considerevole. Si è visto che in questo tessuto la rigenerazione è straordinariamente rapida e completa (Paget). L' affermazione di Schradick, che il tessuto neoformato non sia che un semplice tessuto cicatriziale, come pure le conclusioni di altri autori (Viering, Busse,

Seggel) che il tessuto tendineo provenga da metaplasia del connettivo ordinario, sono poco probabili, ed è più verosimile che i tendini si riformino dal tessuto tendineo preesistente. Invero le plastiche tendinee hanno più sicuro risultato, quando contengono porzioni di tendini o prese *in situ* o asportate da altre regioni.

La rigenerazione *delle cartilagini* e *del tessuto osseo*, la *formazione del callo* nelle fratture ossee, l'attività del periostio in questi processi, è stata oggetto di lunghi studi per parte di chirurgi, studi che è impossibile riassumere in brevi periodi. Kaufman così si esprime a proposito della formazione del callo: il callo esterno, formato dal periostio, si produce principalmente per accrescimento dello strato osteogenetico, nel quale, già dopo 24 ore dalla lesione, si possono riscontrare cariocinesi, e così si forma un nuovo tessuto, ricco di vasi, che già alla fine della prima settimana presenta le caratteristiche del tessuto cartilageneo od osteoide. In grado minore proliferano anche gli strati esterni del periostio ed eventualmente il connettivo. Il tessuto osteoide si trasforma più tardi in tessuto osseo, spugnoso e anche la nuova cartilagine forma nuovo osso e in parte tessuto midollare. Il callo interno, endostale, si produce dal midollo, che, subito dopo la lesione, diviene iperemico, entra in attiva proliferazione e forma tessuto osteoide e cartilagineo, i quali di solito si trasformano in tessuto osseo maturo.

5. *Tessuti muscolari. - Cuore.* — La *rigenerazione del cuore* avviene solo in medio grado dopo lesioni assai piccole. Lesioni più grandi son riparate da formazioni di semplice tessuto cicatriziale. Mircoli, Martinotti e Bonome, constatarono frequenti figure cariocinetiche nelle fibre muscolari vicine alle lesioni, ma non è ancora deciso, se esse conducano alla formazione di nuovi elementi striati, e solo Oppel afferma, che tale formazione ha veramente luogo. Sulla possibilità della rigenerazione del tessuto muscolare del cuore, dopo processi degenerativi di questo organo, assai poco si sa, solo Heller ha affermato, che, dopo l'intossicazione difterica, si può constatare talvolta nel cuore la formazione di grossi nuclei di cellule giganti e lo spaccamento longitudinale d'alcune fibre striate, ma queste importanti conclusioni di Heller debbono essere ancora confermate.

Fibre muscolari liscie. — Iperplasie compensatorie dei tessuti muscolari lisci sono state con grande frequenza osservate, specialmente nei restringimenti del tubo gastroenterico e nell'utero gravido. Più incerti sono i reperti istologici, in casi di riparazioni delle tuniche muscolari, per perdite della loro sostanza, poichè in tali casi predominano le formazioni di tessuto cicatriziale. Ritschl, Busacchi e altri

hanno dimostrato, che in questi casi la moltiplicazione delle fibro-cellule muscolari avviene per processi tipici di mitosi.

Fibre muscolari striate. — Sulla rigenerazione di questi elementi vedi il cap. V della parte IX (II volume).

Così pure in questa parte, al cap. IV, vedi la rigenerazione dei *tessuti nervosi.*

Appunti bibliografici.

BIZZOZZERO, *Sulla rigenerazione dell'organismo, Atti dell'XI Congresso medico intern.*, Roma 1894.

WEISMANN, *Das Keimplasma. Eine Theorie der Vererbung*, Jena 1892.

ASCHOFF, *Regeneration und Hypertrophie, Ergebnisse der allgemeinen Pathologie*, anno V.

RIBBERT, *Das pathologische Wachstum der Gewebe bei der Hypertrophie, Regeneration, Entzündung und Geschwülstbildung*, Bonn 1896.

KÖLLIKER, *Zeitschr. f. wissensch. Zoologie*, v. 44, 1896.

HERTWIG, *Zeit-und Streifragen der Biologie, I, Praeformation oder Epigenese?*, Jena 1894.

DRIESGH, *Zeitschr. f. wiss Zool.*, vol 53, f. I, 1892.

LUBARSCHS, *Deutsche Med. Woch.*, 1888, n. 32-35.

KÖLLIKER, *Handbudh der Gewebelehre des Menschen*, Leipzig 1899.

BARFURTH, *Arch. f. mikr. Anat.*, vol. XXXVII, f. 3.

WEBER, *Virch. Archiv*, vol. XXXIX.

LEVI, *Monitore zoologico italiano*, anno XI, n. 4, 1904.

MARINESCU, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1894.

KLEBS, *Beiträge zur Geschwülstlehre*, Leipzig, 1877.

TEDESCHI, *Ziegler's Beiträge*, vol. XXI, 1897.

PODWYSSOTZKI, *Ziegler's Beiträge*, vol. I, 1886.

PONFICK, *Virch. Arch.*, vol. 118.

JATTA, *Arch. per le scienze mediche*, 1897, n. 3.

GRIFFINI, *Arch. ital. de Biol.*, vol. V, 1884.

MAXIMOW, *Ziegler's Beiträge*, vol. 26, pag. 290.

CAPITOLO VII.

Degenerazioni.

I. — Introduzione.

Le alterazioni chimiche e strutturali, che, per opera di influenze morbose, subisce il protoplasma, si chiamano comunemente col nome di *degenerazioni*.

Il Lukianow giustamente osserva, che questa parola non è al tutto

propria. Il verbo *degenerare*, secondo il suo valore etimologico, significa *differire in peggio dai procreatori*, e in biologia ha ricevuto un nuovo significato, e vale come retrocedere nello sviluppo, in cui un essere vivente si è incamminato, o meglio non arrivare a quel determinato grado di sviluppo che l'individuo, per la specie a cui appartiene, dovrebbe raggiungere. Ora si vede subito, che nessuno di questi due concetti ha che vedere con i fatti indicati col nome di degenerazioni. Più appropriata è la parola *metamorfosi*, inquantochè il protoplasma, in preda ai processi regressivi di cui si tratta, muta in realtà forma e costituzione.

Tuttavia, per quanto giustificata, una tale questione non ha che una importanza assai relativa, e possiamo senza difficoltà conservare questa antica espressione di *degenerazioni cellulari,* pur dando ad essa il significato che sopra abbiamo esposto.

Il protoplasma degenerato ha perduto le qualità della vita, è ridotto ad una sostanza inerte, incapace di funzionare.

Perciò la funzione di un organo, in cui siano avvenuti fenomeni degenerativi cellulari, è sempre abbassata e talvolta intieramente scompare. Così una cellula secernente, che sia stata colpita da un processo di degenerazione, cioè nella quale certe porzioni, anche piccolissime, di protoplasma siano cadute in preda a processi degenerativi, non produrrà più secreto in quantità normale, o anche non ne produrrà più affatto; una fibra muscolare, avendo perduto per degenerazione alquanto della sua sostanza contrattile, si contrarrà meno intensamente o non potrà più in alcun modo contrarsi.

Si comprende subito quali gravi conseguenze possano avere, per l'economia di un organismo, le degenerazioni d'uno o più organi o tessuti.

Cause di degenerazione delle cellule sono tutte quelle, che sono capaci di alterare fisicamente o chimicamente la costituzione del protoplasma, ed inoltre tutte quelle, che impediscono il regolare svolgimento dei processi metabolici e nutritivi del protoplasma stesso.

Tra le prime vanno annoverate moltissime sostanze tossiche, sia di origine estranea all'organismo, sia di origine endogena (*autointossicazioni*), le quali, giungendo alle cellule con la via dei succhi nutritizi, ledono chimicamente il protoplasma. Anche l'innalzarsi della temperatura al disopra del normale è una frequente causa di degenerazioni.

Riguardo alle lesioni del metabolismo, come fattori di degenerazione, esplicheremo ancora il concetto sopra enunciato, ricordando, come una anomalia qualsiasi, nel ritmico alternarsi delle fasi metaboliche, divenga subito causa di profonde alterazioni nella sostanza vivente. Numerosi

esperimenti dimostrano, che molti fenomeni degenerativi ora sono una conseguenza della semplice diminuzione di elementi nutritizi disponibili per le cellule, di una diminuzione insomma di fatti anabolici, ora accompagnano le rapide ed intense disgregazioni delle sostanze proteiche dei tessuti, le quali si manifestano con l'eccedere di prodotti escretivi (esperimenti di Bauer nell'avvelenamento da fosforo).

Per ultima dobbiamo dir qualche cosa sugli *esiti* in genere di questi *processi degenerativi.* Allorchè entro una cellula si è iniziato un processo degenerativo, quale è la sorte della cellula stessa? quali sono le trasformazioni ultime a cui gli elementi alterati vanno incontro?

Talvolta questi elementi alterati non hanno tempo di subire gravi modificazioni chimiche: le sostanze, di cui si compongono, rimangono allo stato di sostanze proteiche e vengono rapidamente distrutte per autolisi; nelle cellule si rigenera il protoplasma perduto e si ha una *restitutio ad integrum.* Talvolta invece assai profonde sono le modificazioni chimiche, che in questi elementi si verificano, e le sostanze proteiche suddette si cangiano in altre sostanze di diversa natura e più difficilmente riassorbibili od eliminabili. Se poi le cause, che determinarono dapprima l'iniziarsi del fatto degenerativo, seguitano a sussistere, allora nuove parti di protoplasma si trasformano, si può giungere fino alla morte e alla completa trasformazione di intiere cellule, di intiere porzioni di tessuti e di organi.

Infine accenniamo ad un'altra questione, quella della classificazione dei vari processi degenerativi. In realtà non ci sembra, che una tale classificazione sia veramente necessaria, giacchè i processi degenerativi fino ad ora studiati sono assai pochi. Inoltre manca un criterio razionale per questa classificazione. Alcuni assumono come criterio la natura chimica dei prodotti metamorfici del protoplasma e distinguono le *degenerazioni* in *albuminoidee,* e in *degenerazioni delle sostanze ternarie.*

Anche noi seguiremo questo ordine e, dopo le metamorfosi che appartengono al gruppo delle jaline, descriveremo le pigmentazioni e poi la degenerazione grassa e per ultimo faremo speciale menzione delle principali alterazioni nucleari.

II. — Rigonfiamento torbido.

Cominciamo col trattare di questa specie di metamorfosi, perchè essa rappresenta uno stadio iniziale di vari processi degenerativi, che si possono verificare in una cellula: il prodotto della degenerazione consiste in questo caso in proteine, provenienti direttamente dal pro-

toplasma. Questa speciale alterazione cellulare fu scoperta e descritta dal Virchow, il quale le dette il nome, che anche adesso è usato, di *rigonfiamento torbido*, o di *metamorfosi granulare albuminosa.*

1. *Caratteri macroscopici e microscopici degli organi degenerati.* — All'esame microscopico gli organi colpiti da questo processo degenerativo appaiono lievemente aumentati di volume, ricchi di acqua, di aspetto torbido, senza quello splendore umido, che è proprio dei tessuti sani. Dalla superficie di taglio esce un liquido assai abbondante. All'esame microscopico le singole cellule mostrano alterazioni facilmente riconoscibili. Appaiono ingrandite perchè più ricche d'acqua.

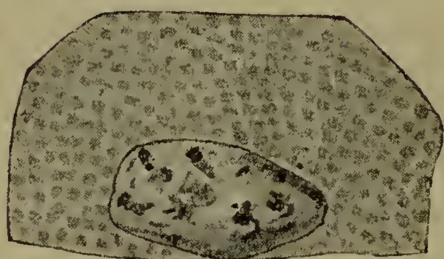


Fig. 227. — Rigonfiamento torbido in un epitelio renale di *spelerpes*, intossicato con fosforo. Ingr. 950 d. (disegno originale).

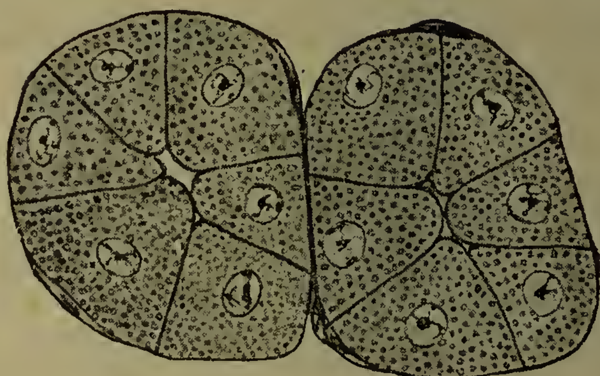


Fig. 228. — Rigonfiamento torbido degli epiteli renali. Sezione di due canalicoli del rene di un coniglio avvelenato con arsenico (disegno originale). Ingr. 950 d.

Il protoplasma è come idropico, sebbene non vi si vedano vacuoli. Anche il nucleo appare spesso rigonfio, con membrana nucleare tesa: vi si vedono talvolta molti spazi chiari, ove il carioplasma sembra come rarefatto; spesso le masse di cromatina sono assai frammentate.

2. *Reazioni microchimiche.* — Ma il fatto caratteristico è, che il protoplasma è tutto cosparso di piccoli granuli, che hanno dimensioni e forme differenti; più spesso però sono rotondi (v. fig. 227 e 228). Osservando a fresco le cellule così alterate, si vede subito, che i granuli hanno una maggior rifrangenza in confronto del protoplasma normale. Questi granuli posseggono le reazioni microchimiche seguenti: si disciolgono negli alcali diluiti e si rigonfiano, se trattati con soluzioni di acido acetico all'1 %. In soluzioni più forti di questo acido, si disciolgono invece completamente. Non si disciolgono nell'etere o nel cloroformio, e ciò basta per distinguerli dalle granulazioni di grasso, con cui talvolta hanno somiglianza. Trattando il tessuto con una soluzione di zucchero o con acido solforico diluito, questi granuli si colorano in rosso. Su di essi si possono osservare anche le altre reazioni colorate delle proteine. Il jodio li colora in bruno.

Nelle sezioni di pezzi fissati con i soliti metodi, questi granuli non mostrano proprietà di colorazione specifiche, ma si tingono con i colori acidi come il citoplasma normale. Nei preparati colorati con ematossilina e eosina o con l'emateina di Apàthy essi si rendono particolarmente evidenti.

3. *Organi nei quali si verifica il rigonfiamento torbido.* — In moltissimi tessuti si può osservare questa metamorfosi, ma specialmente nelle cellule del fegato, dei reni, della mucosa del tubo gastroenterico e nelle fibre muscolari del cuore. Nei reni, il rigonfiamento delle cellule produce l'occlusione completa di molti canalicoli. Sembra che anche certi elementi nervosi possano presentare questa alterazione; il Winogradow la ha osservata nelle cellule ganglionari del cuore.

4. *Teorie sul significato e sul meccanismo di formazione dei granuli caratteristici di questo processo degenerativo.* — Il Virchow formulò per il primo un'ipotesi intorno a tale questione. Egli parte dalla teoria della eccitabilità del protoplasma, e afferma che, come ogni altra funzionalità cellulare, anche la capacità di assumere elementi di nutrizione dipenda da stimoli dell'ambiente. Se l'intensità di questi s'innalza sopra la norma, pur non oltrepassando certi limiti, si ha uno speciale accrescimento delle cellule, un'ipertrofia fisiologica; ma se questi limiti sono oltrepassati, allora cotali stimoli provocano fatti di nutrizione straordinariamente intensi, per cui aumentano, entro le cellule, i liquidi nutritizi e si ha il rigonfiamento. Intanto si accresce anche il protoplasma ed i granuli, che pur sempre esistono in esso, divengono assai più numerosi. Così, secondo Virchow, il rigonfiamento torbido sarebbe un processo per sua natura attivo e progressivo. Ma, come, in tali casi, le cellule assumono troppi materiali in poco tempo, questi non possono venir assimilati convenientemente e quindi disturbano la normale composizione del protoplasma. Perciò il Virchow definisce il rigonfiamento torbido come una *ipertrofia acuta con tendenza alla degenerazione;* con ciò egli spiega, come al rigonfiamento torbido succedano quasi sempre fatti di degenerazione più profonda.

Questa teoria di Virchow fu assai combattuta, e si osservò specialmente che, se il rigonfiamento torbido fosse di tal carattere attivo, non si dovrebbe aver fin da principio la *functio laesa*, ma al contrario si vericherebbe subito un aumento delle capacità funzionali delle cellule colpite, come si ha nell'ipertrofia fisiologica. Inoltre nulla sta a dimostrare, che il protoplasma aumenti, e che il suo arricchirsi di acqua dipenda da un attivo assorbimento di liquidi nutritizi e non piuttosto da una passiva infiltrazione.

Tuttavia v. Recklinghausen si avvicinò all'opinione di Vichow, am-

mettendo che nell'infiammazioni parenchimali, processi che coincidono con l'apparire del rigonfiamento torbido, si abbia sovente un'esagerata produzione di sostanze, dipendente da una anomala attività secretoria delle cellule colpite. Più recentemente Lukianow, tenendo conto delle teorie, che abbiamo già esposto, sulla produzione di granuli speciali, quali prodotti dell'attività metabolica (secretoria) delle cellule, ammise che i granuli, che si trovano nelle cellule in rigonfiamento torbido, avessero la stessa origine e fossero della stessa natura dei granuli, che normalmente si producono, e che quindi essenzialmente il processo del rigonfiamento torbido consistesse in una certa alterazione della attività metabolica delle cellule, specialmente nel senso di un aumento di questa. E così chiaramente si vede, come il Lukianow si avvicini alle idee già espresse da Virchow. Ma si può facilmente obbiettare, che i granuli delle cellule in rigonfiamento torbido hanno caratteri morfologici, ottici e microchimici assolutamente diversi da quelli dei gnanuli, che rappresentano il prodotto dell'attività metabolica delle cellule normali; ed inoltre, se questi granuli fossero uguali a quelli che, per es., si producono in una cellula ghiandolare, durante un atto secretorio, si dovrebbe avere, per le cause che possono provocare il rigonfiamento torbido in una ghiandola, un aumento nella produzione del secreto, invece che la sospensione di questa funzione, come in realtà si verifica.

D'altra parte, molti altri autori hanno riconosciuto e dimostrato la natura prettamente degenerativa di questa alterazione. Ricorderemo che Cohnheim ammette, formarsi i granuli per una spontanea precipitazione o coagulazione delle proteine, che in uno stato di *sol* esistono nel protoplasma, ed una analoga opinione è stata sostenuta da Rindfleisch e da Klebs.

Secondo Albrecht vi sarebbero due varietà di rigonfiamento torbido, la prima lieve sarebbe un fenomeno reversibile e dipenderebbe da smescolamento del protoplasma; l'altra sarebbe caratterizzata da precipitazione del citoplasma e da figure mieliniche e sarebbe un vero processo degenerativo.

Ma a tutt'oggi il problema dell'origine e del modo di formazione dei granuli non è risolto; è possibile che si tratti di fenomeni di smescolamento, ma non è escluso che vi si aggiungano altri processi. È stato affermato che i condriosomi partecipano alla costituzione dei granuli, ma come e sino a qual punto non è chiaro. Certo è che i granuli, che compaiono nelle cellule così alterate, non si distinguono dal protoplasma normale, se non per una maggiore compattezza delle sostanze che li costituiscono, mentre i caratteri chimici restano inva-

riati. Per questo e per altri argomenti, è ragionevole pensare, che, nella trasformazione del protoplasma in tali granuli non si abbia che un mutamento fisico-chimico di esso, un cambiamento cioè di quelle strutture specifiche del protoplasma (alle quali son dovute le manifestazioni vitali) in proteine amorfe ed inattive, disposte a subire ulteriori e più profonde alterazioni.

5. *Cause del rigonfiamento torbido.* — Le cause più frequenti di questa alterazione sono di due sorta: intossicazioni ed aumenti di temperatura. Spesso questi due fattori si combinano insieme, come nel caso di forti febbri, determinate da elementi tossici.

I veleni, capaci di produrre il rigonfiamento torbido, sono moltissimi e di differente natura. Da un lato abbiamo tutti i prodotti bacterici: endotossine ed esotossine. È per questo che il rigonfiamento torbido è stato osservato nel tifo, nella difterite, nell'erisipela, nelle infezioni piemiche e saproemiche, nella scarlattina, nel vajuolo, ecc.

Inoltre si osservò negli avvelenamenti acuti per fosforo, per arsenico, per acidi minerali, per ossido di carbonio, per cloroformio, per cantaride, ecc.

Sperimentalmente si può provocare questa forma degenerativa, avvelenando gli animali da esperimento con una delle suddette sostanze; più frequentemente usasi la cantaridina, che dà un quadro veramente tipico.

Riguardo all'influenza degli aumenti di temperatura, Liebermeister credeva che soltanto la febbre fosse capace di provocare il rigonfiamento torbido e che, se questa alterazione si riscontrava nelle malattie sopra citate, ciò dipendeva unicamente dalla forte febbre. Ma ulteriori esperimenti dimostrarono, che i veleni ora ricordati sono causa di questa lesione, anche se non si verifica un considerevole aumento di temperatura.

Altri autori hanno espresso invece un'idea opposta, che cioè le forti elevazioni di temperatura non agiscano che indirettamente, provocando processi di autointossicazione, dai quali dipenderebbe il verificarsi del rigonfiamento torbido.

Arndt osservò il rigonfiamento torbido nei reni e nel fegato di individui morti per colpo di calore; altri autori (Obernier, Litten, Kostjurin) provocarono infine, mediante un riscaldamento eccessivo, il rigonfiamento torbido negli animali.

Wagner trovò il rigonfiamento torbido nei reni e nel cuore di una fanciulla, morta per gravissime bruciature dopo 6 ore. Questo è anche un esempio della rapidità, con cui può stabilirsi un tale fatto degenerativo.

Finalmente ricorderemo che Stalkewitsch osservò il rigonfiamento torbido in animali morti per inanizione, e che Favre provocò questo stesso processo degenerativo in un rene, avendo legato nell'altro la vena emulgente; egli considerò questo fatto come l'espressione di una intossicazione per insufficienza di funzionalità renale.

6. *Esiti del rigonfiamento torbido.* — Assai frequentemente si ha una *restitutio ad integrum*, come infatti è dimostrato dalla guarigione completa e dal rapido ristabilirsi della funzione renale, in individui già malati di una delle sovraricordate malattie infettive, nelle quali il rigonfiamento torbido dei reni è frequentissimo, come gli esami delle orine, fatti durante la malattia, possono dimostrare. Si può legittimamente pensare, che i granuli albuminoidi, formatisi col meccanismo già ricordato, vengano disciolti e riassorbiti per opera del protoplasma rimasto vivente, e che infine le porzioni di protoplasma, perdutesi in questo processo degenerativo, si rigenerino e così la cellula riacquisti la sua integrità morfologica e funzionale.

Altre volte invece questo riassorbimento non avviene, e spesso il rigonfiamento torbido non è che una fase iniziale della degenerazione grassosa.

III. — Degenerazione vacuolare.

La formazione di vacuoli, pieni di liquido, nei protoplasmi normalmente omogenei, è talvolta un fenomeno prettamente necrotico, che corrisponde a processi di colliquazione parziale del protoplasma (vedi più innanzi il capitolo sulla morte delle cellule). Al contrario, in certe cellule ghiandolari, la formazione dei vacuoli risponde, come abbiamo visto, ad un fatto normale, e non è altro che l'espressione di una attività secretoria. Finalmente, in altri casi, il fenomeno della vacuolizzazione va considerato come un vero processo degenerativo, come una parziale disorganizzazione del protoplasma, unita probabilmente ad una sovrabbondante imbibizione di liquidi (*degenerazione idropica*), senza che la cellula sia per questo morta. I vacuoli, che in questi casi si formano, sono diversi tra loro per numero, per grandezza e per disposizione; talvolta se ne trova uno solo, che può riempire tutto il corpo di una cellula, e il nucleo si trova spostato allora da una parte; talvolta se ne hanno moltissimi, che dànno alla cellula un aspetto spugnoso. Sulla natura dei liquidi, che riempiono questi vacuoli, nulla si sa di preciso: probabilmente non contengono elementi albuminoidi in soluzione, giacchè entro i vacuoli di cellule fissate non si vedono mai coaguli.

Cesaris-Demel ha ottenuto la degenerazione vacuolare, tenendo immersi pezzetti di organi in soluzioni a varie concentrazioni, e così egli conclude che tale alterazione patologica debba sempre riferirsi a variazioni osmotiche nell'ambiente, in cui i tessuti si trovano.

I processi di vacuolizzazione, descritti ripetutamente negli epiteli e nei leucociti, non presentano morfologicamente nulla d'importante, e basta ciò che ora abbiamo detto da un punto di vista generale.

La degenerazione idropica delle cellule del fegato fu ottenuta nei conigli da Bartlett e Smirnow, mediante l'iniezione di bile nel cavo peritoneale. La degenerazione del citoplasma è accompagnata in questi casi anche da una manifesta cariolisi.

Nelle fibre muscolari fu trovata assai spesso la degenerazione vacuolare: recentemente Volkmann così descrisse questo processo nei muscoli di individui morti per tifo addominale. In fibre, che mostrano ancor ben conservate le loro striature trasversali o anche in fibre, che le hanno perdute o che mostrano solo la striatura longitudinale, si vedono spazi fusiformi od ovali, pieni di un liquido chiaro, i quali, stando isolati o in serie o in gruppi, spostano le fibrille e talvolta, confluendo, costituiscono nelle fibre un sistema di tubi e di lacune.

Nei reni la degenerazione vacuolare è stata osservata durante alcuni processi nefritici, e principalmente nell'intossicazione da sublimato (Policard). Vernoni ha prodotto tale alterazione, legando l'uretere nel rene di coniglio. Egli dice, che le cellule dei canalicoli contorti appaiono bucherellate da una grande quantità di vacuoli, che dànno al protoplasma un aspetto schiumoso. In questi vacuoli si possono ancora riscontrare precipitati granulari e concrezioni cristalline. Il nucleo e l'apparecchio condriosomale persistono a lungo nelle cellule così alterate.

IV. — Degenerazione jalina.

Questa forma degenerativa fu descritta per la prima volta da Recklinghausen, il quale col nome di *sostanza jalina*, indicò diversi composti di natura *albuminoide*, non ben determinati chimicamente, ma dotati delle seguenti proprietà caratteristiche:

1.° uno speciale aspetto vitreo e un forte potere rifrangente;

2.° una notevole resistenza verso i comuni solventi (acqua, alcool, acidi o alcali diluiti);

3.° una spiccata affinità per i colori acidi di anilina.

Data l'indeterminatezza di questi criteri di distinzione, era natu-

rale, che, col nome di degenerazione jalina, Reicklinghausen indicasse un vario numero di processi patologici (formazione di mucina, di sostanza colloide, degenerazione amiloide, ecc.), differenti tra loro per natura, per meccanismo di formazione, per costituzione chimica delle sostanze neoformatesi. Di questi processi i più divergenti tra loro sono, da una parte quelli che consistono nel riempimento con sostanza colloide degli alveoli tiroidei e dell'ipofisi, e dall'altra la formazione dei trombi jalini e delle trabecole jaline negli essudati pseudomembranosi delle mucose.

Ernst, fondandosi sopra il metodo di colorazione differenziale di van Gieson, divise le cosidette sostanze jaline in epiteliali, e congiuntivali, ma questa distinzione fu considerata come arbitraria (Pick, Lubarsch).

Lubarsch così divide le sostanze jaline:

1.° Sostanze jaline di origine intracellulare, prodottesi per degenerazioni o per secrezioni, e queste possono essere epiteliali o connettivali.

2.° Sostanze jaline di origine extracellulare, e queste possono essere ematogene e connettivali.

Ma a noi sembra, che sia impossibile riunire in una sola categoria fatti patologici, i quali, sebbene conducano alla formazione di sostanze, che possono avere qualche analogia tra loro, tuttavia sono essenzialmente diversi. Ed è perciò, che abbiamo trattato dell'ipersecrezione di mucine e di sostanze colloidi nel capitolo delle secrezioni; tratteremo in seguito distintamente delle degenerazioni mucosa e amiloide, e, nel capitolo delle necrosi, prederemo in considerazione quei fatti, che conducono alla formazione di sostanze coagulate.

Serberemo perciò la designazione di *degenerazioni jaline* per quei processi non di secrezione, ma di vera metamorfosi dei protoplasmi (o di sostanze intracellulari nei tessuti connettivali), che conducono alla formazione di sostanze, le quali godono delle proprietà descritte da Recklinghausen, ma che si distinguono chimicamente, e in ispecie per le reazioni microchimiche, dalle mucine (composti oramai abbastanza bene determinati) e si differenziano pure dall'amiloide per la mancanza della reazione del jodio e delle reazioni con i colori di anilina. Quest'ultima distinzione è la meno netta di tutte, e, in contrapposizione a molti argomenti che permettono di sostenerla, ve ne sono altri che tenderebbero a dimostrare, esser la degenerazione amiloide niente altro, che uno stadio più avanzato di degenerazione jalina. Ma più tardi avremo occasione di riprendere una tale questione.

1. *Reperti microscopici.* — Passiamo ora a descrivere alcuni dei reperti microscopici, che si riferiscono a questo processo degenerativo.

Nei reni dei nefritici, assai di frequente si può riscontrare la degenerazione jalina, la quale in generale comincia dai vasi e si estende al connettivo. Tali furono i resultati delle osservazioni di Lubrimoff, di Gull e di Sutton, di Josue e Alexandrescu e di Tschistowitsch, le quali riguardano però specialmente i glomeruli. Contemporaneamente, o dopo alcun tempo, anche le cellule dei canalicoli subiscono tale metamorfosi, la quale, dapprima circoscritta ad alcuni punti del citoplasma, aumenta poi fino ad interessarlo tutto. Allora la cellula è morta, e si distacca dalla sua membrana basale, e, come anche le cellule circonvicine subiscono in genere lo stesso processo, il rivestimento epiteliale di un tratto di canalicolo si trova distaccato dalla membrana e i citoplasmi, fusi insieme, formano un cilindretto di sostanza omogenea, vitrea, che appunto prende il nome di *cilindro jalino*. Tali cilindri si riscontrano frequentemente nell'orina degli individui, in cui i reni sono in preda a tali processi degenerativi. Nei cilindri jalini, mentre sono contenuti nei canalicoli, si possono spesso ancora scorgere i nuclei, situati alla periferia del cilindro anche essi in genere molto alterati.

Assai frequentemente la degenerazione jalina colpisce la milza (Stilling, Fürbinger) e le ghiandole linfatiche (Wieger). Il processo comincia nelle piccole arterie, delle quali prima degenerano l'intima e la media, e spesso ha per resultato l'obliterazione del vaso, che si trasforma in un cilindretto di sostanza jalina. Dall'avventizia dei vasi la metamorfosi si diffonde alle trabecole connettivali, e allora si può vedere il parenchima della milza o delle ghiandole, attraversato da grossi cordoni di sostanza jalina.

Wieger ha studiato poi come questo processo degenerativo avviene nelle cellule linfatiche stesse ed ha asserito, che esso comincia con la degenerazione e la scomparsa del nucleo.

Nel cervello, limitata ai vasi, fu pure osservata la degenerazione jalina (Neelsen) e così anche nei polmoni, nel cuore (Ziegler) e specialmente nell'occhio (Rudnew, Kolinski).

Edelmann riscontrò nella cornea formazioni jaline, con l'aspetto di corpuscoli rotondeggianti, vitrei, e Fuss nella congiuntiva due differenti prodotti jalini, che si comportano differentemente nella colorazione di van Gieson; uno proveniente dal connettivo collageno e questo si colora in rosso, l'altro derivante dalle fibre elastiche e colorato in bruno.

Tumori, di cui gli elementi subiscono degenerazioni jaline, furono osservati da Billroth, da Merkel, da Friedreich, da Förster, da Köster e da altri, e furono chiamati con vari nomi: *cilindromi*, *sarcomi tubulari*, *cancri mucosi*.

In questi il prodotto della degenerazione spesso accompagna i cordoni epiteliali, come una specie di capsula omogenea, talchè si ha un sistema di tubi omogenei, splendenti, anastomizzantisi fra loro, nei lumi dei quali stanno gli epiteli proliferati.

2. *Natura del processo jalino.* — Riguardo al modo, con cui questo processo di metamorfosi si compie, citeremo dapprima l'opinione di Recklinghausen, che cioè la sostanza jalina sia un elemento costistuente del protoplasma vivo, il quale, in determinate condizioni, esca dalla cellula stessa e vada ad infiltrare il connettivo. Ziegler crede che, nei vasi, si tratti di un'infiltrazione: infatti in vasi degenerati si ha l'impressione, egli dice, come se le pareti vasali fossero state imbevute di un liquido, che poi si fosse solidificato.

Insieme a Ziegler molti altri autori ammettono, che, nei reperti di metamorfosi jalina dei vasi del connettivo, si tratti sempre di un processo di infiltrazione.

Tuttavia osservazioni più minute, fatte sugli epiteli, hanno fatto chiaramente vedere, che sovente piccole goccie di sostanza jalina sorgono nelle cellule per un processo di trasformazione del citoplasma.

Recklinghausen stesso ha potuto osservare la metamorfosi jalina in cellule migratrici, separate dall'organismo, per le quali dunque si poteva escludere il fatto dell'infiltrazione, e trattate con soluzioni concentrate di cloruro sodico o di urea. Secondo Recklinghausen, in tali cellule, si vedono allora comparire delle escrescenze, che poi si distaccano dal corpo cellulare e divengono goccie jaline, delle quali ulteriormente alcune si fondono insieme. Tenendo le rane in soluzioni di Na Cl al 3 o al 4 $^{0}/_{0}$, si vedono comparire nel loro sangue goccie di sostanza jalina, le quali hanno sicuramente origine da leucociti degenerati.

Lubarsch, Hansemann e Thorel, pur dissentendo in certe particolarità, concordemente affermano che le masse che si trovano, in certi casi, nella mucosa gastrica non sono altro che parti della cellula degenerate.

Anche Pianese, che trovò simili formazioni in un cancro dello stomaco, e De Grazia, che le osservò nel midollo di un individuo sofferente di *paralisis agitans*, non esitano ad ammettere che la sostanza jalina si produca per una metamorfosi del citoplasma. Della stessa opinione è Volkmann per riguardo alle goccie jaline, che si vedono sovente entro le cellule di endoteliomi e di sarcomi.

Una nuova teoria sulla origine delle goccie jaline, che con tanta frequenza si trovano nei tessuti patologici, fu formulata da Unna;

le goccie jaline da lui trovate nei granulomi del rinoscleroma proverrebbero da una degenerazione delle *cellule plasmatiche* e precisamente dal così detto *granoplasma* d'esse, mentre il restante citoplasma si mantiene inalterato e ravvolge le gocce, che si liberano solo, quando la cellula è intieramente distrutta. Il nucleo mai subisce la degenerazione.

Queste osservazioni d'Unna furono confermate da Sormani, da Schridde e da Fabian, il quale descrisse un consimile processo di formazione di globetti jalini in un carcinoma a cellule cilindriche dello stomaco.

Più recentemente Münter studiò la sostanza jalina nello stomaco e nell'intestino, ove si presenta, non solo in forma di globetti, ma anche di zone, derivanti dalla metamorfosi della parete muscolare di questi organi. I globetti jalini secondo Münter proverrebbero dai leucociti neutrofili. Essi sarebbero assai rari nello stomaco normale, più frequenti ed abbondanti nell'atrofia della mucosa gastrica e nella cirrosi epatica, meno frequenti nel cancro, nelle ulceri stomacali e nelle infiammazioni proliferative.

3. *Cause della degenerazione jalina.* — Le cause della degenerazione jalina vanno cercate in profonde alterazioni del ricambio materiale, quali si hanno nelle varie forme di cachessia; quindi le degenerazioni jaline sono un reperto frequente nei cadaveri di individui che soffrirono di tisi, di suppurazioni croniche, di sifilide, di cancri, di nefrite, ecc. Anche le intossicazioni, specialmente croniche, hanno una gran parte in questo processo, come è stato dimostrato da acconcie ricerche sperimentali: fra queste ricorderemo quelle di G. Levi, che osservò la degenerazione jalina nei reni di cani (anse di Henle, tuboli contorti, glomeruli), ai quali erano state somministrate per un lungo periodo di tempo forti dosi di Na Cl, e quelle di Kolinski, che riguardano conigli avvelenati cronicamente con la naftalina.

V. — Degenerazione mucosa e colloide.

Abbiamo già visto, che considerevoli quantità di mucina e di sostanza colloide si possono produrre in casi di attività ipersecretoria di epiteli e di ghiandole: allora si ha anche spesso, in seguito ai ripetuti ed intensi atti secretori, la perdita di molte cellule e la formazione di ammassi considerevoli di queste sostanze; tali alterazioni,

dicemmo, spesso si riscontrano nella tiroide, nell'ipofisi, nella prostata, nelle capsule surrenali.

Inoltre la mucina si trova nella sostanza fondamentale di tessuti di sostegno, per metamorfosi di sostanze albuminoidi interstiziali; ed è un reperto normale.

1. *Proprietà chimiche e microchimiche delle mucine e della sostanza colloide.* — Le mucine sono sostanze assai diffuse nel regno animale, poichè in tutti gli organismi se ne trovano quantità più o meno grandi. Si è prima di tutto ammesso che, derivando da metamorfosi di diversi proteidi, avessero anche costituzioni differenti tra loro.

La loro natura chimica fu con difficoltà stabilita, perchè si confusero insieme le mucine con certe *nucleoalbumine* e con i *mucoidi*, sostanze tutte analoghe per l'aspetto e per certe altre proprietà, ma assai diverse chimicamente.

Landwehr cominciò a mettere un po' d'ordine in questa questione, e si avvicinò alla determinazione della natura chimica delle mucine, ammettendo, che esse fossero delle globuline associate a certi idrati di carbonio (acroglicogeni e gomme animali). Ora sappiamo, che le *mucine vere* sono *glicoproteidi,* cioè dei proteidi, in cui il gruppo *prostetico* è formato da un idrato di carbonio. Infatti, dissociando una mucina mediante trattamento con un acido diluito, si ha poi una sostanza, che riduce i sali di rame.

Il gruppo proteico contiene in generale anche zolfo, e la formula empirica della mucina (dei tendini) sarebbe secondo Loebisch:



$$C^{160} H^{256} N^{32} S O^{80}.$$

Le varie mucine differiscono abbastanza fra loro nella composizione centesimale; si differenziano poi dalle proteine per un maggior contenuto di O in confronto a N, C e S.

Le mucine sono insolubili nell'acqua, nell'alcool e nell'etere. Sono solubili invece negli alcali diluiti (che esse neutralizzano) e allora non coagulano col calore. Da queste soluzioni sono precipitate dagli acidi o per saturazione con sali neutri. Dànno tutte le reazioni colorate degli albuminoidi.

Riguardo alla natura chimica della *sostanza colloide,* si hanno più incertezze che per la mucina. Secondo Eichwald e Scherer si tratta di una mescolanza di mucina e di albumina; secondo Hammarsten, che ha proposto il nome di *pseudo-mucina*, questa sostanza è più prossima alle proteine che non la mucina. In ogni modo le proprietà,

per le meno di alcune, delle sostanze, dette sostanze colloidi, sono eguali a quelle delle mucine, cosicchè, come dice Lukianow, non esiste limite netto tra queste ultime e le sostanze colloidi medesime.

Le mucine appaiono al microscopio quali sostanze omogenee e assai rifrangenti. Si rigonfiano per trattamento con alcali e si intorbidano con l'acido acetico. L'acido osmico le tinge in bruno (Ranvier).

Assai importanti sono le colorazioni metacromatiche, che si hanno con l'uso di diverse sostanze colorate. Fra queste le principali sono quelle date dalle sostanze coloranti del gruppo delle tiazine (bleu d'ametista, bleu di toluidina), per le quali le mucine assumono un colore violetto cupo, e quella data dalla safranina, che tinge le mucine in giallo.

La sostanza colloide invece non possiede le proprietà metacromatiche della mucina.

3. *Natura delle metamorfosi mucose.* — In condizioni normali il tessuto mucoso si trova nel cordone ombellicale. Esso risulta di cellule ora fusiformi ora stellate, fornite di uno o più nuclei, di apparenza granulosa, e ricche di sottili prolungamenti, che, con vario decorso, si anastomizzano fra loro, e d'una sostanza intercellulare, la quale contiene mucina in notevole quantità.

Secondo Kickheffel tutti i tessuti connettivi possono subire la trasformazione mucosa, anzi questa rappresenterebbe un fatto assai frequente pel connettivo e in ispecie pel connettivo lasso, il quale conterrebbe sempre mucina. Questa si rigonfierebbe soltanto in certi casi, allorchè il siero sanguigno infiltrasse abbondantemente il tessuto: in altre parole il connettivo mucoso non sarebbe altro che un connettivo lasso, edematoso (Korber).

Talvolta il connettivo, che ha subìto la trasformazione mucosa, si accresce straordinariamente; si hanno allora escrescenze di tessuto mucoso, che in certi casi son considerate come veri e propri tumori (*mixomi*).

Anche l'intima delle grosse arterie, e specialmente dell'aorta, il periostio, il midollo delle ossa, i tessuti callosi che si formano nelle fratture delle ossa, possono subire la metamorfosi mucosa.

Haeckel e Luschka hanno trovato la mucina come un prodotto di degenerazione delle idatidi, che talvolta si formano nel plesso coroideo, e il primo di questi autori afferma, che tale sostanza si forma a spese di elementi connettivali, mentre il secondo è di opinione, che sono le cellule epiteliali dei plessi stessi, quelle che vanno incontro alla metamorfosi.

Più importanti sono i casi, in cui cellule di certi tumori (polipi, carcinomi), subiscono la metamorfosi mucosa. Allora si possono seguire al microscopio le fasi di questa degenerazione: dapprima si trasforma il corpo cellulare, poi il nucleo e, finalmente, al posto delle cellule restano certe figure stellate e ramificate, che sono costituite da pura mucina.

Infine è da notarsi, che anche gli elementi nervosi (centrale e periferico) e le fibre muscolari, tanto striate che liscie, possono subire la metamorfosi mucosa.

Per la metamorfosi colloide si possono ripetere presso a poco le stesse cose. Talvolta la sostanza colloide infiltra il connettivo di organi o di tessuti, talvolta invece resta racchiusa entro cavità cistiche, in uno stato semiliquido. Ciò si verifica specialmente nell'ovaio, ove si sviluppano talora cisti enormi, che hanno fornito grandi quantità di sostanza colloide, la quale fu usufruita per le analisi chimiche da Scherer e da Eichwald.

Glockner studiò la formazione della sostanza colloide nelle cellule di certi endoteliomi: egli vide che il processo cominciava nel citoplasma, con la comparsa di goccioline splendenti, le quali mostravano le reazioni microchimiche della sostanza colloide: piu tardi esse confluivano in una goccia unica, che riempiva tutto il corpo cellulare, e ricacciava il nucleo alla periferia, in modo che le cellule acquistavano una configurazione ad anello.

VI. — Degenerazione amiloide.

Col nome di degenerazione amiloide si indica una speciale metamorfosi dei costituenti istologici, per cui questi si riducono ad una sostanza ben caratterizzata, la quale ha ricevuto il nome di sostanza *amiloide*. Gli organi colpiti da metamorfosi amiloide acquistano tali caratteri, da rendere evidente questo processo degenerativo anche macroscopicamente. Perciò una simile lesione anatomo-patologica non poteva sfuggire anche ad osservatori, che non possedessero i mezzi di indagine minuta, che noi ora sappiamo mettere in opera.

Scorrendo la bibliografia, si vede infatti, che fino dal XVII secolo un anatomico, Bonetus, aveva descritto una *lignificazione* della milza e i caratteri, che egli descriveva in riguardo a questa lesione, sono identici a quelli, che ora noi riscontriamo nelle milze amiloidi.

C. F. Ludwig nel 1776 descrive con questa parola un fegato, a cui ora si darebbe certamente il nome di fegato amiloide: *hepar volumine maiore, ponderosum, subcinereum.*

A Rokitansky dobbiamo una esatta descrizione di diversi organi, colpiti da questo processo degenerativo, e tale descrizione è così chiara e completa, che, anche oggi, poco vi è da aggiungere o da modificare. Ed è perciò, che crediamo opportuno di riferire le parole di questo autore a proposito degli organi, che presentavano un aspetto *lardaceo*, chè questo, al tempo di Rokitansky, era l'epiteto, che si dava agli organi in degenerazione amiloide.

« I caratteri anatomici del fegato consistono principalmente in un considerevole aumento di volume e di peso. Il rivestimento peritoneale è liscio, teso, con colore grigio, grigio-bianchiccio, o grigio-rossastro, con punti bruni e gialli. Superficie di taglio liscia, quasi omogenea, splendente, simile al lardo. Il coltello non si copre, nel taglio, di grasso.

« In alcuni casi, questa sostanza speciale è disposta in nodi di aspetto lardaceo, non ben limitati.. La milza è friabile e ruvida, le superfici di taglio hanno uno splendore particolare e lo strato più superficiale una certa trasparenza... Nei reni si vedono dei punti e e delle linee finissime, costituite da una massa finamente granulosa, gialliccia: quindi la superficie esterna di questi organi, come pure le superfici di taglio, assumono un aspetto marmorizzato ».

1. *Natura e proprietà chimiche e microchimiche della sostanza amiloide.* — Numerose ricerche fatte, specialmente da Schmidt e da Virchow, con lo scopo di trovare anche nel regno animale sostanze, che si avvicinassero all'amido e alle cellulose vegetali, dimostrarono l'esistenza di corpi speciali, che davano una reazione particolare con il jodió e che furono chiamati *corpora amilacea.* Tali furono visti da Schmidt nel mantello delle ascidie e da Virchow nel cervello: « Questi corpuscoli, Virchow dice, si trovano, per quanto mi risulta, solo nelle sostanze dell'*ependima ventricolorum* e nei suoi prolungamenti, nella sostanza grigia del midollo, nei nervi di senso, specialmente nell'olfattorio, nell'acustico, nell'ottico e nella retina ».

Più tardi Virchow asserì, che la sostanza, che si trova negli organi lardacei sopra descritti, è identica a quella, che costituisce questi corpuscoli amilacei, specialmente perchè dà la stessa reazione con il jodio. Tuttavia nè Virchow, nè altri, riuscirono ad ottenere idrocarburi riducenti dalla sostanza amiloide, mediante un trattamento con ptialina o con acido solforico. Nello stesso tempo Meckel combatteva le idee di Virchow, sostenendo, che la sostanza amiloide non ha nulla in comune nè con l'amido, nè con le cellulose. Infatti ulteriormente le ricerche chimiche di Kekulè e di Schmidt confermarono questa opinione.

Kekulè, dall'analisi di sufficienti quantità di sostanza amiloide, ricavò le seguenti cifre centesimali:

$$C = 53{,}58 \quad H = 7{,}00 \quad N = 15{,}04.$$

Questa analisi servì a dimostrare la presenza dell'azoto nella sostanza amiloide, fece vedere anche, che la composizione centesimale di questa non differisce di molto dalla composizione delle proteine, quale risulta dalle analisi concordi di Dumas, di Cahours, e di Lieberkühn.

Schmidt, analizzando i plessi coroidei, ricchi in corpuscoli amiloidi, e una milza in degenerazione, trovò l'azoto in quantità centesimali assai vicine a quelle degli albuminoidi normali.

Inoltre una irrefutabile prova della natura albuminoide della amiloide fu data da Modrezejewdki, il quale ottenne, come prodotti di scissione di questa sostanza, alcuni aminoacidi (leucina e tirosina).

Krawkow ripetè le analisi centesimali della sostanza amiloide, ottenendo valori un po' differenti da quelli di Kekulè. Egli trovò:

$$C = 48{,}86 - 50{,}38\,\%,\ H = 6{,}65 - 7{,}02\,\%,\ N = 13{,}79 - 14{,}07\,\%,$$
$$S = 2{,}65 - 2{,}81\,\%$$

e, per certe reazioni speciali, fu condotto ad ammettere, che la sostanza amiloide sia una combinazione di acido solfocondroitinico con una proteina.

Recentemente Neuberg è giunto alla conclusione, che le sostanze amiloidi abbiano diversa natura ed origine, o rappresentino diverse fasi di un processo di trasformazione delle proteine, del quale il carattere principale è la comparsa dell'acido condroitinsolforico. Ma non a questo acido si deve il comportamento microchimico specifico della amiloide, esso si deve piuttosto ai resti proteici, i quali sono in gran parte costituiti da diaminoacidi. L'amiloide perciò somiglia alle sostanze proteiche basiche, e precisamente alle protamine e agli istoni.

Da altra parte l'opinione di Monéry, che l'amiloide epatica sia un nucleo-proteide è, secondo Neuberg, da rigettarsi perchè sicuramente l'amiloide non contiene fosforo.

Insomma risulta ormai in modo sicuro, che la sostanza amiloide è un corpo albuminoide e che nulla ha che vedere con l'amido e con le cellulose vegetali: un tale nome quindi non avrebbe più ragione di esistere, se non fosse consacrato dall'abitudine di molti anni e dall'uso di moltissimi autori.

La sostanza amiloide si presenta sotto forma di ammassi o di zolle

irregolarmente rotondeggianti di colore biancastro, cereo e abbastanza rifrangenti; è insolubile nell'acqua, nell'alcool, nell'etere, negli acidi e negli alcali diluiti. Negli acidi e negli alcali concentrati si scioglie, dando luogo a sintonine o ad alcalialbumine. Nelle soluzioni così ottenute si ha la reazione xantoproteica, quella di Millon e quella di Adamkiewicz. È ancora incerto se si sciolga nel succo gastrico, però le esperienze di Kostjurin tendono ad affermarlo; secondo Gauthier invece, la digestione con succo gastrico potrebbe servire quale metodo per isolare l'amiloide da tutte le altre sostanze albuminoidi, con cui negli organi è mescolata. Esperimenti più recenti hanno mostrato che buoni preparati di pepsina e di tripsina son capaci di idrolizzare l'amiloide, sebbene con lentezza assai maggiore di quanto avvenga per le vere proteine.

Maggior importanza pratica delle ricerche chimiche hanno le ricerche microscopiche, fondate su speciali reazioni microchimiche. Virchow e Mickel scoprirono contemporaneamente, ma indipendentemente l'uno dall'altro, la reazione della sostanza amiloide con il jodio e la capacità, che essa ha, di tingersi metacromaticamente con certe sostanze coloranti.

Con il liquido di Lugol, le parti amiloidi si colorano in bruno mogano, colore che passa al violetto scuro, mediante il trattamento con acido solforico (Kyeber). La reazione si può ottenere anche, tenendo le sezioni per qualche tempo in una soluzione di joduro di potassio, lavandole poi rapidamente e passandole in acqua di cloro. Allora le parti degenerate si colorano in bruno e spiccano assai bene sul resto del tessuto, che rimane quasi incoloro (Galeotti).

Nel 1875 Heschl, Jürgens e Cornil scoprirono le reazioni metacromatiche della amiloide; Heschl usò il violetto di ametista, Jurgens il violetto di jodio e Cornil la metilanilina. Con queste sostanze coloranti la amiloide acquista un colorito rosso rubino, la sostanza normale resta bleu.

Analogamente sono stati adoperati il violetto di metile, il verde di metile, il verde di jodio, il violetto di genziana, la safranina; col rosso scarlatto (Herxheimer) l'amiloide si colora in rosso chiaro, il grasso in rosso scuro, il tessuto sano rimane incolore.

2. *Caratteri della degenerazione amiloide nei vari tessuti. - Vasi.* — Nelle vene questo processo degenerativo fu osservato per la prima volta da Friedreich; nelle arterie da Virchow, da Billroth e da Tigges, i quali dicono che di preferenza, degenera la muscolare. Secondo Cornil invece, è l'intima che più frequentemente subisce per prima la degenerazione. Nella tunica muscolare la sostanza amiloide compare,

secondo Wichmann, tra le fibre: queste vanno incontro a un semplice processo di atrofia. Proseguendo il processo, tutta la parete arteriosa degenera e il vaso si riduce ad un tubicino di sostanza omogenea; poi il lume del vaso sparisce e questo diviene un cilindretto di sostanza amorfa, che ha i caratteri della amiloide. Geiger descrisse un processo di degenerazione amiloide dei *vasa vasorum* linfatici, che conduceva a una particolare formazione a rosario di corpuscoli amiloidei.

Connettivo. — Nel connettivo la sostanza amiloide è disposta in zolle e filamenti (Leber). Spesso queste sono circondate e come rivestite di cellule connettivali normali. Keyeber ammette, che sia la sostanza del connettivo citogeno quella che subisce la metamorfosi amiloide. Secondo altri, le zolle e i filamenti di amiloide sono il risultato della coagulazione di uno speciale essudato interstiziale.

Milza e ghiandole linfatiche. — Secondo Cornil, nella milza si hanno due forme di degenerazione amiloide. Talvolta il processo colpisce solo i corpuscoli di Malpighi, che allora risaltano anche a occhio nudo, come granuletti splendenti; talvolta la degenerazione è diffusa. Principalmente sono colpite le trabecole connettivali, che si trasformano in cordoni di sostanza amiloide; ma poi anche le cellule linfatiche cominciano a subire questa metamorfosi ed intieri gruppi di cellule degenerano totalmente.

Reni. — In generale il processo comincia nei vasi afferenti, poi si diffonde al glomerulo, poi ai vasi retti della sostanza midollare (v. fig. 229). Secondo alcuni (Weigert, Eberth, Litten) le cellule epiteliali dei canalicoli non degenerano mai; secondo altri (Kyeber, Jürgens) ciò avviene sovente, e può anche accadere, che tutto il rivestimento epiteliale di un tratto di canalicolo si trasformi in un cilindro amiloide. Infatti da questi autori e da Cohnheim sono stati trovati nell'urina dei cilindri, che davano la reazione dell'amiloide. Recentemente Schuster ha confermato questi reperti, avendo potuto osservare estese regioni di degenerazione amiloide nella sostanza corticale dei reni, degenerazione che interessava gli epiteli dei canalicoli, mentre i glomeruli e le piccole arterie erano al tutto liberi.

Tubo digerente. — Negli epiteli intestinali, nelle ghiandole del Lieberkühn, nelle fibrocellule muscolari dello stomaco furono trovati vari stadi di degenerazione amiloide (Samuel, Löschner, Neumann). Talvolta la degenerazione è assai limitata, talvolta diffusa a larghi tratti di tessuto ed allora facilmente riconoscibile all'osservazione macroscopica.

Fegato. — Il processo degenerativo comincia nelle arterie epatiche

e nei capillari, e poi si diffonde alle cellule epatiche, che si trasformano in piccoli blocchi vitrei ad angoli smussi e di forma speciale (Cornil). Molti autori affermano, che soltanto gli elementi connettivali e vasali subiscono la degenerazione, mentre gli elementi epatici non subirebbero alcuna metamorfosi o soltanto una semplice atrofia per compressione. Böttcher e Kyeber sostengono però, che avvenga la degenerazîone delle cellule epatiche stesse.

Muscoli striati. — Secondo Kyeber, che per il primo descrisse



Fig. 229. — *Rene umano* in *degenerazione amiloide*, trattato con liquido di Lugol. Le porzioni di tessuto degenerato son colorate in bruno: *a*, anse vascolari di un glomerulo degenerate; *b*, degenerazione incipiente del rivestimento epiteliale dei canalicoli; *c*, depositi interstiziali di sostanza amiloide; *d*, degenerazione della tunica media di un'arteria (disegno originale) (ingr. 350 d.).

questo processo degenerativo nei muscoli, la metamorfosi amiloide interessa soltanto una porzione delle fibre muscolari, che in parte conservano la loro struttura doppiamente striata, in parte si trasformano in una sostanza omogenea, Zwingmann e Wichmann sostengono invece, che solo il connettivo intorno alle fibre subisca la degenerazione amiloide.

In questi ultimi anni, si sono trovati focolai di degenerazione amiloide anche in molti altri tessuti ed organi, nel cuore (Huebschmann), nei polmoni (Jaquet), nelle ghiandole salivari (Davidshon). Steinhaus trovò noduli amiloidi, somiglianti a tubercoli miliari, nell'epicardio e nell'endocardio. Eiselberg constatò la reazione dell'amiloide in un gozzo tiroideo.

Infine è da notare che alcuni tumori contengono quantità talvolta notevoli di sostanza amiloide. Burks descrisse un tumore amiloide

primitivo della tiroide, che aveva dato luogo a metastasi nelle ghiandole linfatiche viciniori, nei polmoni, nella pleura. Edens studiò un tumore delle costole, costituito in gran parte di sostanza ossea, intorno alla quale però si trovavano abbondanti globi, che davano le reazioni caratteristiche della amiloide. Nella vescica pure si sono trovati tumori amiloidi (Luksch).

La degenerazione amiloide non fu mai riscontrata nè nei centri nervosi, nè nei gangli.

Furono pure riscontrate formazioni amiloidee locali, che, per la loro limitata estensione, non si possono riguardare come la conseguenza d'una intossicazione generale dell'organismo. Queste formazioni furono riscontrate specialmente nell'occhio e sia nella congiuntiva (Ljubimow), sia nella retina (Kato), nei vasi della coroide e della sclerotica (Schmidt) e in produzioni cicatriziali, nei sifilomi, nei tubercoli e negli infarti (Edens).

3. *Teorie sulla formazione dell'amiloide.* — Il modo di formazione della sostanza amiloide è ancora molto discusso. Si pose la questione se la sostanza amiloide si formasse nei luoghi ove essa si trova, per una vera metamorfosi degli elementi ivi esistenti, ovvero se fosse preformata nel sangue e venisse trasportata e depositata negli interstizi dei tessuti o anche dentro le cellule parenchimali stesse (Rindfleisch), per opera dei succhi nutritizi. Partigiani della prima opinione furono Cornil, Böttcher, Kyeber, Leber, Lukianow, Cohnheim, ed altri; della seconda Ziegler, Birch-Hirschfeld, Klebs, ecc. Recklinghausen segue una teoria intermedia. Egli dice che la sostanza amiloide risulta dalla combinazione di due elementi: uno, che si forma entro le cellule stesse, l'altro che esiste nel sangue e che viene portato entro le cellule è a contatto del primo, per un processo di infiltrazione. L'ipotesi di Browicz, che la sostanza amiloide risulti da una combinazione chimica dei proteidi degli eritrociti alterati con prodotti batterici non ebbe seguaci.

Vediamo ora quali sono gli argomenti che militano in favore dell'una e dell'altra teoria.

1.° Se il processo amiloide fosse dovuto ad una infiltrazione, e questa sostanza fosse trasportata dal sangue, si sarebbe trovata nel sangue stesso: inoltre nei vasi, che sono gli organi in più immediato contatto col sangue, la infiltrazione dovrebbe cominciare dall'intima, mentre il più spesso comincia nella media.

2.° Böttcher ha veduto avvenire la degenerazione delle cellule epatiche, essendo ancora intatti i vasi.

3.° Kyeber, Leber ed altri hanno potuto osservare l'inizio del

processo degenerativo in cellule parenchimali, ed hanno visto comparire la sostanza amiloide sotto la forma di piccole sfere entro il citoplasma; queste sfere poi aumentavano a spese del citoplasma, finchè tutta la cellula rimaneva metamorfosata. Nelle cellule adipose dell'epiploon la degenerazione incomincia nei nuclei che diventano brillanti ed omogenei.

Inoltre Hildebrandt, nelle cellule rotonde o giganti di certi sarcomi vide verificarsi la metamorfosi amiloide del citoplasma: questo autore dice, che quivi si formano dapprima dei vacuoli e poi delle sfere omogenee (amiloidi), che ulteriormente escono dalle cellule e vanno ad infiltrare il connettivo.

Lubarsch, sebbene partigiano della teoria della infiltrazione, afferma di aver veduto, in due casi di degenerazione amiloide generalizzata, piccole zolle amiloidi entro certi leucociti.

4.° Dagli esperimenti sugli animali, nei quali furono studiati gli stati iniziali di questo processo di metamorfosi, risulterebbe che la sostanza amiloide sia un prodotto di degenerazione del protoplasma cellulare. Krawkow trovò gocce amiloidi in certe cellule giganti della milza. Maximow afferma che la sostanza amiloide è prodotta dalle cellule parenchimali. Ma più decisamente si esprime in questo senso Mihailowitsch, il quale produsse in vari animali degenerazione amiloide, mediante culture di piocianeo. Egli dice, che le cellule epatiche divengono prima granulose, perdono il nucleo, e poi comincia il processo di metamorfosi del protoplasma, il quale procede dalla periferia della cellula verso il centro di essa. Anche Edens afferma, che la degenerazione amiloide può presentarsi entro le cellule della polpa splenica e anche nel citoplasma degli endoteli vasali. Talvolta pure il nucleo mostra le reazioni della sostanza amiloide.

5.° Il fatto che questo processo degenerativo si presenta talvolta perfettamente localizzato (v. pag. 830).

Argomenti in favore dell'altra teoria (della infiltrazione) sarebbero: la diffusione di questo processo, che sovente si trova in organi di diversa natura; la preferenza con cui è colpito il sistema vascolare e i tessuti connettivali, che per la loro costituzione sono più facilmente infiltrabili; il fatto che molti osservatori, non ostante accuratissimi esami, non hanno riscontrato degenerazioni negli elementi parenchimali degli organi colpiti.

Tale questione, che ancor oggi si agita, non ha avuto in questi ultimi tempi alcuna conclusione definitiva; per quanto ora si propenda più per la ipotesi della infiltrazione (Schmidt, Schieck). Secondo Schmidt l'amiloide è da considerarsi, come il prodotto di un processo

fermentativo di coagulazione, che avviene negli interstizi dei tessuti, nei connettivi, nelle lacune e nei vasi linfatici e sulle pareti dei vasi. Se nelle cellule si trovano zolle di sostanza amiloide, queste si devono considerare, come provenienti dall'esterno, giunte nel citoplasma per un processo di fagocitosi o di infiltrazione cellulare. Infine, secondo Edens, la sostanza amiloide risulterebbe dalla combinazione d'una tossina con una sostanza albuminoide alterata, sia per il fatto d'una intossicazione generale (amiloidosi generale), sia per il fatto di una affezione locale (amiloidosi localizzata).

4. *Relazione tra la metamorfosi amiloide e la jalina.* — Già conosciamo l'opinione di Recklinghausen su tal rapporto, e sappiamo che questo patologo ammette, che queste due metamorfosi rappresentino due stadi di uno stesso processo degenerativo, di cui il jalino sarebbe l'iniziale.

Il fatto, che sostanza amiloide e jalina si trovano assai spesso una accanto all'altra, come conseguenza di uno stesso processo morboso, ha servito di conferma (Raehlmann, Vossius, Krüdener, Rumschewitsch) alla opinione di Recklinghausen. Inoltre le reazioni proprie dell'amiloide e della jalina non sono tanto fisse, e in molti casi queste reazioni non sono così nette, che si possa decidere per l'una o per l'altra. Si tratterebbe in questi casi di stati chimici intermedi (Lubarsch). Però, secondo Lubarsch, non sempre la sostanza jalina si trasformerebbe in amiloide, nè la formazione dell'amiloide sarebbe necessariamente preceduta da uno stato jalino, poichè si è osservato che in molti casi le zolle jaline restano sempre tali, e in altri casi si è potuto decidere che la sostanza amiloide si era prodotta direttamente. Anche Tschemolossoff e Rogmann hanno ricercato, se le sostanze jaline rappresentassero *sempre* uno stadio iniziale della degenerazione amiloide, ma hanno poi concluso negativamente.

5. *Cause ed esiti della metamorfosi amiloide.* — La degenerazione amiloide, in maggior o minor grado diffusa, si presenta come conseguenza di malattie, che sono accompagnate da gravi disturbi del ricambio generale, di quelle malattie, che inducono nell'organismo uno stato di cachessia: la tubercolosi ghiandolare, viscerale ed ossea, la sifilide, le suppurazioni croniche della ossa, la dissenteria cronica, le forme croniche della malaria, i tumori maligni, le nefriti croniche, l'alcoolismo cronico, la leucemia, la gotta grave (Stumme). In tutti questi casi la nutrizione dei tessuti si compie male e irregolarmente: inoltre circolano nell'organismo sostanze tossiche di diversa natura: ecco due elementi sufficienti a causare la morte del protoplasma e le sue ulteriori trasformazioni.

Come abbiamo già accennato, questo processo degenerativo colpisce talvolta in un modo circoscritto le cellule di certi tessuti neoformati: si tratta allora probabilmente di irregolarità nei processi di nutrizione limitati a queste cellule.

Finalmente dobbiamo dire qualche cosa sulla *produzione sperimentale della degenerazione amiloide negli animali.* Birch-Hirschfeld, per il primo, ottenne la degenerazione amiloide dei reni e della milza di un coniglio, mediante ripetute iniezioni del pus, proveniente da un malato di carie dell'osso. Cornil usò con egual risultato culture di bacillo piocianeo, Krawkow di stafilococco piogeno aureo, ecc.

Davidsohn ottenne pure la degenerazione amiloide nei conigli, nei topi e nei galli e Czerny nei cani, mentre non si riuscì a riprodurre questo processo degenerativo nelle cavie e nei gatti. Finzi, recentemente, ottenne in modo costante, entro 7 od 8 giorni, la degenerazione amiloide nei topolini bianchi, mediante piccolissime dosi di culture virulente od attenuate di stafilococco piogeno aureo.

Nonostante queste concordanti affermazioni, alcuni autori (Petrone e Ziegler) dubitano, che in questi casi sperimentali si tratta di vera degenerazione amiloide, perchè le parti degenerate sono meno consistenti di quelle degli organi spontaneamente degenerati nell'uomo, nè dànno le reazioni del iodio e delle sostanze coloranti artificiali, con la chiarezza e così completamente, come avviene per i tessuti amiloidi umani.

In questi ultimi tempi è stata constatata con una certa frequenza la degenerazione amiloide nei cavalli immunizzati per ricavarne sieri curativi, e precisamente la riscontrarono Kraus e Zenoni, nei cavalli trattati con la tossina difterica, Markus in quelli destinati a produrre il siero antidissenterico, e Schukewitsch in quelli, che avevano ricevuto dosi troppo forti di bacilli della peste. Anche queste osservazioni dimostrano, che la degenerazione amiloide è in genere la conseguenza di intossicazioni microbiche.

Riguardo alla possibilità di una *restitutio ad integrum* degli organi colpiti da degenerazione amiloide, ricorderemo dapprima le esperienze di Litten intorno alla riassorbibilità di questa sostanza. Egli, avendo introdotto piccoli cubi di organi amiloidi nella cavità peritoneale di conigli, constatò che la sostanza amiloide perdeva ivi dapprima le sue proprietà microchimiche, in parte veniva inglobata da cellule connettivali, e finalmente si disciolgieva ed era riassorbita. Fondandosi su queste esperienze, Litten crede, che i processi amiloidi iniziali possano guarire anche nell'uomo. Virchow, si oppose a questa conclusione, emettendo una opinione al tutto contraria sulla possibilità

di una *restitutio ad integrum.* Raehlmann dimostrò direttamente la riassorbibilità dell'amiloide in un caso di un tumore amiloide della congiuntiva, il quale scomparve completamente dopo una adatta operazione chirurgica.

Naturalmente è assai difficile constatare nell'uomo la guarigione di processi amiloidi, poichè in genere i momenti eziologici, che li determinarono sono così gravi e permanenti, che assai di rado avviene che l'ammalato si liberi completamente da essi. Cosicchè l'esito più frequente di un processo degenerativo di questa natura è la sua continua propagazione e diffusione negli organi colpiti, finchè la funzionalità di essi venga a mancare e si abbia la morte dell'individuo.

VII. — Metamorfosi cheratinica.

La trasformazione del protoplasma in *cheratina* si verifica comunemente anche nelle condizioni normali degli organismi superiori. La esistenza dei tessuti cornei è appunto legata a tale processo di metamorfosi. I peli, i capelli, le penne, le unghie, gli zoccoli, le corna, il becco degli uccelli, sono in massima parte costituiti da cheratina.

1. *Proprietà chimiche delle cheratine.* — Queste sostanze hanno un aspetto particolare, definito comunemente dall'aggettivo *corneo;* sono in generale dure e resistenti, non si lasciano attaccare facilmente dai comuni reagenti, poichè sono quasi insolubili negli alcali e negli acidi diluiti. Si possono però disciogliere nell'acqua a temperature vicine a 200^0 e, raffreddandosi, non gelatinizzano. Da queste soluzioni vengono precipitate per acidificazione.

Per la loro composizione centesimale secondo Schaeffer le cifre C = 50 %, H = 7 %, N = 17 %, O = 22 %, S = 4 % possono essere prese come media. La esistenza di azoto in notevole quantità e di zolfo, ha fatto fin da principio supporre, che le cheratine fossero albuminoidi, e Morochowitz le considerò come derivanti dalle proteine per un processo di disidratazione. Questa ipotesi fu confermata dal fatto che, bollendo la cheratina con acido solforico, si ottengono, come prodotti ultimi di disgregazione, gli stessi aminoacidi (Horbaczewski), che risultano dalle decomposizioni dei proteidi. Le cheratine dànno le reazioni xantoproteica e di Millon, sebbene non in modo tipico; resistono alla azione del succo gastrico e pancreatico. Esistono poi delle cheratine speciali, più vicine alle proteine, e che debbono essere considerate come stadi di passaggio tra queste ultime e le vere

cheratine. Tale è l'*albuminoide* trovato da Moerner in certe cartilagini e l'*eleidina* di Ranvier.

2. *Processi di cheratinizzazione.* — La capacità di produrre sostanze cornee è, in condizioni fisiologiche, esclusivamente posseduta dai tessuti epiteliali di rivestimento.

Nelle cellule dello strato granuloso dell'epidermide umana sono contenute numerose granulazioni di *cheratyalina*, sostanza refrangente, colorabile coll'ematossilina, prodotta per attività del citoplasma; questi granuli si trasformano, quando la cellula è sospinta nello strato lucido in una sostanza oleosa, la *cheratoeleidina*, la quale poi nello strato corneo diventa vera cheratina.

Possiamo considerare come patologica una produzione di cheratina in due casi: o allorchè tale metamorfosi avviene in tessuti, che anche normalmente producono cheratine, ma si verifica con una intensità assai superiore alla norma, ovvero allorchè questo processo si presenta in tessuti o in organi che normalmente non posseggono cheratina.

Nella prima categoria rientrano le produzioni di callosità, di polipi cornei per parte dell'epidermide. Vi è una malattia, l'*ittiosi* della pelle, in cui questa produzione sovrabbondante di cheratina raggiunge la sua massima diffusione; allora la superficie del corpo si copre di piccole protuberanze cornee, che possono somigliare a squame.

Il processo della cheratinizzazione si osserva, con una certa frequenza, negli epiteli di alcune mucose, sottoposti a continuati e deboli stimoli irritativi. E ciò è facilmente spiegabile, tenendo conto di come geneticamente sono vicini gli epiteli delle mucose a quelli epidermoidali. Tali fatti furono osservati nella mucosa nasale, colpita da ozena (Volkmann e Schuchardt), nella mucosa uterina (Zeller), nella mucosa della parte anteriore dell'uretra (Posner) e della vagina, nei processi tubercolari della trachea, nella cosidetta *psoriasis* o *ichthyosis linguae,* nella *pachydermia laryngis* (Habermann).

In tutti questi casi il processo della trasformazione cheratinica si svolge in modo eguale a quello, che abbiamo descritto per le cellule normali. Anche qui si hanno dapprima piccole goccioline di una sostanza jalina, colorabili con il metodo di Gram (Ernst), le quali a poco a poco invadono tutto il citoplasma: il nucleo subisce anche esso fatti regressivi e sparisce.

Diversi tumori, appartenenti alla categoria dei tumori epiteliali subiscono la degenerazione cheratinica, e un tal fatto appare più strano, allorchè questi tumori si svolgono in organi interni, dimodochè av-

venga di trovare produzioni cornee nell'interno di un organismo, come per esempio, nell'ovaio [1]).

VIII. — Pigmentazione.

La presenza di sostanze colorate, di differente natura, chiamate col nome generico di *pigmenti*, è un fatto comunissimo sia in tessuti normali, sia in tessuti, che si trovino in condizioni patologiche, sia in tessuti, che siano per loro stessi di patologica origine. Sul meccanismo con cui questi pigmenti si ritrovano entro le cellule, si hanno tra gli istologi opinioni differentissime.

Nella trattazione di questo argomento considereremo separatamente quei casi, in cui il pigmento ha una origine endocellulare, da quelli in cui le sostanze coloranti si formano al di fuori delle cellule e vi penetrano poi per un processo di infiltrazione (vedi il capitolo seguente). Questa prima distinzione così ragionevole, è, in realtà, praticamente assai difficile, perchè molte volte mancano i criteri per affermare, se in un dato caso, si tratti di infiltrazione o di formazione endocellulare di pigmento e la difficoltà è ancora aumentata, perchè talvolta eguali sono e per natura chimica e per modo di formazione, i pigmenti che o si producono entro le cellule, per cambiamenti chimici dei loro costituenti protoplasmatici, o vi penetrano dall'esterno.

Trattando adesso delle pigmentazioni, nelle quali il pigmento ha una origine endocellulare, dovremo prima esporre alcune teorie intorno alla presenza del pigmento nei tessuti normali, poi parleremo della pigmentazione di alcune cellule di origine patologica, per le quali è ancora indeciso, se si tratta di processi secretivi di pigmento o di degenerazione, ed infine prenderemo in esame alcuni fatti di vera degenerazione pigmentaria.

1. *Formazione di pigmenti nei tessuti normali.* — Kölliker ha espresso l'opinione, che i pigmenti siano elaborati da cellule, dotate di proprietà migratorie, le quali trasportandosi in vari punti del corpo, producono le varie pigmentazioni. Ehrmann affermò, che il pigmento delle cellule epidermoidali ha sempre una origine ematogena, cioè da corpuscoli rossi emigrati dai vasi ed inglobati da cellule connetti-

---

[1]) Cfr. a questo proposito quanto è detto in riguardo ai teratomi ed alle cisti dermoidi nel capitolo sui tumori.

vali: allora l'emoglobina viene elaborata dal protoplasma di queste cellule e ridotta in pigmenti, i quali sono trasportati poi da leucociti mobili fino nell'epidermide.

D'altra parte molti autori (Toldt, Schultz e Kodis) ammettono, che il pigmento si formi nelle cellule pigmentate medesime. Flemming, in alcune ricerche sulla rigenerazione delle ghiandole linfatiche, potè osservare molti leucociti ricchi di granuli di pigmento e ammise, che quest'ultimo fosse da considerarsi come un prodotto del ricambio di queste cellule. Martsching ammette che i granuli di pigmento abbiano origine nucleare e si producano per processi disgregativi del cario-plasma, mentre Ellemberger e Baum opinano, che questi si formino in modo analogo ai granuli di secrezione di altre cellule, per opera di speciali plasmosomi.

Dalle ricerche di Galeotti e da quelle più recenti di Torraca, eseguite sugli anfibi, è risultato, che nelle cellule pigmentarie (*cromatofori*) i granuli di pigmento si producono con lo stesso meccanismo, con cui compaiono nelle cellule i granuli di secrezione. In uno stadio precoce i granuli si colorano con la fuxina acida o con l'ematossilina, e poi a poco a poco divengono più densi e scuri e non si colorano più. La luce, e specialmente i raggi ultravioletti, hanno una parte importante nel provocare e nell'affrettare questi processi.

I pigmenti, che si trovano in condizioni patologiche, sono di tre tipi: *melanine*, *lipocromi*, *pigmenti ematici* e di questi differenti tipi tratteremo separatamente.

2. *Pigmentazioni da melanine.* - *a*) *Natura e origine delle melanine.* — Si comprendono col nome generico di *melanine* i pigmenti della pelle, dei capelli, dei peli e delle piume degli uccelli. Hanno un colorito bruno e sono sostanze amorfe. Entro le cellule si trovano allo stato di granuli. Sono insolubili in acqua, negli acidi diluiti, nell'alcool, nell'etere, ecc. Si sciolgono solo nella liscivia di potassa calda, da cui poi precipitano per acidificazione.

Le melanine in genere non contengono ferro e non hanno alcun rapporto con le sostanze colorate provenienti dalla emoglobina. Si debbono dunque distinguere le pigmentazioni da melanina dalle pigmentazioni ematiche, ed è necessario porre questo bene in evidenza, perchè per molto tempo si sono insieme confusi questi due processi.

Sostanze identiche alle melanine si possono ottenere dalle sostanze proteiche, per esempio facendo agire su esse acidi minerali concentrati (Schmiedeberg).

Secondo v. Fürth, le melanine si formano dalla tirosina per un

processo ossidativo, provocato dalla tirosinasi, di guisa che si possono sempre ottenere melanine dalle sostanze proteiche, che contengono questo aminoacido. Ma anche non volendo dare tale interpretazione esclusiva al processo di formazione delle melanine, si possono considerare queste sostanze pigmentate, come residui di molecole proteiche, dopo che da esse sono stati distaccati più gruppi di aminoacidi, mentre probabilmente hanno luogo processi ossidativi.

Dopo ciò si comprende facilmente, come entro i protoplasmi cellulari, si possano formare melanine, per azione di fermenti autolitici ed ossidativi sulle sostanze proteiche.

In questo senso la pigmentazione ci appare proprio come una degradazione del protoplasma.

b) *Pigmentazioni di tessuti patologici* (*tumori*). — Alcuni tumori contengono pigmenti in grande quantità e son detti perciò *tumori melanotici*. Per molto tempo si è creduto, che tali pigmenti fossero d'origine ematica, ma ormai è stato con sicurezza dimostrato, che si tratta di vere melanine, le quali si presentano entro le cellule neoplastiche, in modo non diverso da quello, che è caratteristico per i tessuti pigmentati normali.

Le prime ricerche chimiche sui pigmenti dei tumori melanotici furono fatte da Berdez e Nencki, i quali da un sarcoma metastatico della milza e del fegato ritrassero una sostanza (*fimatorusina*) contenente zolfo e priva di ferro. Poi Nencki, da un sarcoma melanotico del cavallo, ricavò un'altra analoga sostanza, che chiamò *ippomelanina*.

Dopo queste prime ricerche, molte altre ne furono compiute, sia con metodi chimici, sia con indirizzo morfologico.

I tumori melanotici, sarcomi e carcinomi, e i così detti *naevi* o macchie pigmentate della pelle (Tièche) contengono numerose cellule pigmentate che si chiamano *melanoblasti*. In esse il pigmento è distribuito talvolta in granuli piccoli, uniformi, simili in tutto ai granuli dei cromatofori normali, talvolta si trova in masse irregolari, variamente disposte nel citoplasma.

Quando i melanoblasti degenerano e muoiono, le masse di pigmento restano negli interstizi cellulari e infiltrano il connettivo dello stroma.

Lukianow descrive particolareggiatamente la metamorfosi pigmentaria nelle cellule di un melanosarcoma. Egli ammette che nella degenerazione pigmentaria il nucleo abbia la parte più importante e che in esso si formino dei plasmosomi, i quali poi escano dal nucleo e si trasformino in masse di pigmento bruno: in ogni caso, allorchè la degenerazione pigmentaria è completa, le cellule muoiono.

I tumori melanotici hanno assai spesso origine da tessuti normalmente pigmentati, quali la cute, la coroide (Schieck), ecc.

Molti tumori melanotici sono stati recentemente descritti nel sistema nervoso, come originati dalle cellule pigmentate, che normalmente si trovano nella pia madre. Secondo Thorel, in questi, vicino a cellule piccole rotonde od ovali, piene di minuti granuli di pigmento, se ne trovano altre più larghe e più lunghe, talvolta affusate, di cui i nuclei sono coperti da grosse zolle di pigmento bruno o bruno-nerastro.

c) *Degenerazioni pigmentarie tossiche.* — Stolnikow, in animali intossicati con fosforo, constatò, nelle cellule epatiche, una pigmentazione di natura essenzialmente degenerativa; Romanoff pure entro gli elementi del fegato di individui morti per colera, trovò granuli di un particolare pigmento; inoltre uno speciale processo di degenerazione pigmentaria, di origine tossica, è stato descritto da Cesaris-Demel, in casi di marasmo, provocato negli animali, mediante l'iniezione di filtrati bacterici. In cellule di vari tessuti compaiono allora numerosi granuli di un pigmento che si produce direttamente nel protoplasma cellulare, e che deve essere considerato come una melanina.

3. *Pigmentazioni da lipocromi.* — I *lipocromi* sono pigmenti di colorito rosso, giallo, verde, comunissimi tra gli invertebrati e tra i vertebrati. Si trovano nella pelle di alcuni animali e nelle sue produzioni cornee (squame, becchi, penne, ecc.). La loro costituzione chimica è poco conosciuta ed incerta: probabilmente con questo nome si comprendono sostanze diverse fra loro. Per ora essi si distinguono solo per il loro spettro di assorbimento. Sono solubili in alcool, in etere, in benzolo, in cloroformio. La liscivia di potassa non li estrae da una soluzione di cloroformio. Non si alterano per saponificazione con l'etere, sono sensibili verso la luce e, sotto l'azione di raggi chimici, a poco a poco si decolorano. L'acido nitrico o solforico concentrati trasformano il loro colore in bleu o in violetto.

Secondo Lubarsch, dànno le reazioni microchimiche dei grassi e specialmente si colorano col Sudan, con lo scarlatto, ecc. La reazione ora ricordata, prodotta dall'acido solforico, si può eseguire anche al microscopio, e allora si vedono le particelle di lipocromi acquistare una tinta bleu e trasformarsi in cristalli di lipocianina.

Nelle cellule degli animali superiori si trovano i lipocromi normalmente nel tessuto grassoso, nel corpo luteo (luteina) e in ispecie nei tessuti nervosi, nella retina, nella *substantia nigra Soemeringi*, nel *locus coeruleus*, negli epiteli del plesso coroideo e dell'ependima. Questi pigmenti sono sempre endocellulari e appaiono come masse gialle o giallo-brune, piuttosto grandi.

Nelle cellule della *substantia nigra* appaiono normalmente nei primi anni di vita; nelle cellule radicolari anteriori del midollo ed in quelle dei gangli all'epoca della pubertà e sarebbero in queste ultime in rapporto alla senescenza, i lipocromi avrebbero nei varii tipi di cellule nervose caratteri diversi.

Lubarsch, ritiene che tutte le masse di pigmento del cuore, del fegato, dei reni, delle capsule surrenali, dei muscoli lisci, degli epiteli seminali e prostatici, delle cellule interstiziali dei testicoli, dànno prima o poi la reazione del Sudan e quindi si devono considerare come corpi grassi.

Anche in molti casi di cachessia furono riscontrate queste degenerazioni pigmentarie lipocromatiche.

La intensità della reazione è diversa nei vari tessuti dello stesso individuo; così, p. es., secondo Lubarsch, i granuli pigmentari degli epiteli delle vescicole seminali si colorano col Sudan assai più intensamente dei granuli, che, in grande abbondanza, si trovano nelle fibre muscolari liscie degli stessi organi.

4. *Degenerazione pigmentaria emoglobinica.* — Una vera degenerazione pigmentaria emoglobinica si ha solo nei corpuscoli rossi. Ciò avviene quando i corpuscoli rossi siano invasi e in parte distrutti da parassiti.

Laveran, Marchiafava, Golgi, Celli ed altri, nei loro studi sulla malaria, misero bene in evidenza questo processo degenerativo. Nei corpuscoli rossi compaiono, in determinati momenti del ciclo evolutivo dei parassiti, certi granuli di pigmento bruno-nero, che certamente provengono da metamorfosi del protoplasma emoglobinico dei corpuscoli, poichè Carbone mediante analisi chimiche e spettroscopiche dimostrò la loro identità con la ematina. Nei casi gravi di malaria, la degenerazione pigmentaria, accompagnata da infiltrazione, invade numerosi organi: fegato, milza, ghiandole linfatiche, midollo delle ossa, sistema nervoso centrale: si ha allora quella forma clinica conosciuta col nome di *melanemia*.

Quando molti corpuscoli rossi degenerano e si distruggono, i pigmenti ematici, che così si sono formati, vanno ad infiltrare le cellule e le sostanze cellulari di altri organi: fegato, milza, ghiandole linfatiche, midollo delle ossa, sistema nervoso centrale; ma di tali pigmentazioni secondarie, di natura infiltrativa, tratteremo nel prossimo capitolo.

IX. — Degenerazione grassa o adiposa.

Fino dai tempi di Virchow, si è dato molta importanza alla presenza di sostanze grasse nelle cellule di vari tessuti e si sono distinti i casi, in cui questo fenomeno ha un significato prettamente fisiologico, dai casi, in cui la presenza di grassi corrisponde ad uno stato di alterazione morfologica e di decadimento funzionale delle cellule.

Alcuni grassi o lipoidi fanno parte integrante delle strutture protoplasmatiche; altri si formano dentro certe cellule ghiandolari, per un processo di secrezione (ghiandole mammarie e sebacee): altri grassi infine hanno un'origine esogena, si raccolgono nelle cellule per un processo di infiltrazione, e quindi rimangono come materiali immagazzinati, e pronti a ritornare nel sangue, quando l'economia nutritiva dell'organismo lo richieda.

Anche in condizioni patologiche, le sostanze grasse cellulari possono avere un'origine endogena od esogena e si parla quindi, come meglio vedremo tra poco, di *degenerazione* o di *infiltrazione grassosa.* Praticamente però è assai difficile distinguere questi due processi e perciò esporremo adesso una breve trattazione delle questioni generali riferentisi ad ambedue, e, nel capitolo che segue, aggiungeremo poche notizie sulle infiltrazioni grassose nettamente riconosciute.

Anzitutto è necessario ricordare in breve i metodi di ricerca, che servono per studiare il contenuto grassoso delle cellule e dei tessuti.

1. *I metodi per lo studio delle sostanze grasse nei tessuti.* - 1.° *Metodi chimici.* — Si fondano questi sulle estrazioni delle sostanze grasse mediante i così detti solventi dei grassi (alcool, etere, cloroformio, solfuro di carbonio, acetone, ecc.). Secondo che si adopera l'uno o l'altro di questi solventi, si può avere una separazione (che non è mai completa) di alcuni gruppi di sostanze grassose tra loro.

2.° *Metodi microchimici:*

a) *Solubilità.* — Adoperando acconciamente i suddetti solventi, si veggono sparire, o in totalità o in parte, le goccioline o i cristalli di sostanze grasse. Il trattamento con i solventi può procedere o seguire l'azione dei fissatori e si ottengono allora risultati diversi. Specialmente è importante, come solvente, l'acetone, che scioglie i vari grassi e non alcuni lipoidi, e quindi può servire a differenziare queste sostanze fra loro.

b) Riduzione dell'acido osmico. — A questa reazione, che fa vedere le goccioline di grasso tinte in bruno o in nero, si dava qualche tempo fa una grandissima importanza. Ora si sa, che certi grassi non riducono l'acido osmico o solo imperfettamente, mentre la riduzione può avvenire anche con sostanze non grasse, come la neurina, l'adrenalina, ecc. (Neubauer).

c) Combinazioni col cromo e col rame e formazione di lacche ematossiliniche. — Certe sostanze grasse, e cioè i lipoidi, si combinano con i composti di cromo, formando delle sostanze insolubili. La cromizzazione per lo studio dei fosfatidi cellulari è stato principalmente adoperata dal Ciaccio. Con l'ematossilina si forma poi una lacca cromoematossilinica.

Questo metodo è stato proposto dal Weigert per lo studio delle guaine mieliniche dei nervi, e applicato più di recente da Smith e da Dietrich per la ricerca della mielina nelle cellule. Benda vide, che gli acidi grassi formano saponi cuprici, cristallini, con l'acetato di rame.

Un metodo che, in questi ultimi anni, è stato assai impiegato è quello di Fischler, che si basa sulla formazione di saponi e successivamente di lacche ematossiliniche.

d) Colorazioni. — Vi sono sostanze coloranti che tingono i grassi in modo elettivo e queste, adesso, sono principalmente impiegate per una fina differenziazione degli elementi grassosi nelle cellule. Tali sono il Sudan III, lo scarlatto, il cosidetto *Nilblau*, il rosso neutro, ecc.

3.° *Metodi microfisici.* — Con la semplice osservazione al microscopio subito si rilevano la dimensione delle goccioline, la loro apparenza splendente, ecc. Alcune sostanze grasse del gruppo della mielina, mostrano quelle speciali figure, che son dette appunto *figure mieliniche*, ed altre (quelle del gruppo degli eteri della colesterina) la birifrangenza. Con l'apparecchio di polarizzazione le goccie birifrangenti mostrano la caratteristica apparenza di una croce scura.

La birifrangenza in alcune sostanze grasse scompare per il riscaldamento e ricompare con l'abbassarsi della temperatura. Anche questo carattere può avere importanza per distinguere fra loro alcune sostanze grasse, che si trovano nelle cellule e nei tessuti.

2.° *Sostanze grasse che si trovano nelle cellule in condizioni normali e patologiche.* — La chimica dei grassi endocellulari ha fatto grandi progressi in questi ultimi anni, grazie all'applicazione dei metodi microchimici sopra ricordati.

Secondo Aschoff e Kawamura si debbono distinguere tre gruppi principali di sostanze grassose:

a) *eteri glicerici o grassi neutri;*
b) *eteri colesterinici;*
c) *lipoidi.*

Spesso queste sostanze si trovano mescolate tra loro nelle stesse cellule.

a) I *grassi neutri* si trovano normalmente nei grandi depositi grassosi del corpo, in certe cellule parenchimali (fegato dei vertebrati inferiori, reni dei cani e dei gatti, ecc.).

Si colorano elettivamente col Sudan e in rosso col *Nilblau*, non si colorano con i metodi di Smith, di Ciaccio, di Fischler. Non dànno figure mieliniche, nè presentano la doppia rifrangenza.

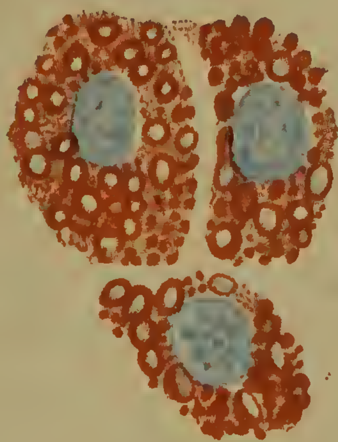


Fig. 230. — Cellule surrenali di rana piene di goccie lipoidi. Colorazione col metodo di Ciaccio (da Ciaccio).

b) Gli *eteri colesterinici* sono pure composti degli acidi oleico, palmitico e stearico.

Come è noto, la colesterina è un alcool, che si combina, come la glicerina, con questi acidi.

In condizioni fisiologiche si trovano negli epiteli della sostanza corticale delle ghiandole surrenali, nel timo e nell'ovaio.

Al microscopio, con l'apparecchio di polarizzazione, si riconoscono per la doppia rifrangenza, che sparisce col riscaldamento, e per le seguenti reazioni microchimiche: non si colorano col rosso neutro, nè coi metodi di Smith, di Ciaccio, di Fischler; col *Nilblau* si colorano in un tono rossastro, e col Sudan in un tono giallo-rosso. Non mostrano figure mieliniche.

Spesso si trovano mescolati con i lipoidi.

c) I *lipoidi* sono le sostanze grasse cellulari più abbondanti e si trovano in ogni specie di elementi. Contengono tutti N e quasi tutti tutti anche P (*fosfatidi*). Si dividono in vari gruppi e cioè (Glikin):

gruppo delle *lecitine* (ovolecitina, cuorina);

gruppo del *protagone;*

gruppo dei *cerebrosidi* (cerebrina, cerebrone, cefalina, piorina e piogenina, mielina).

Dei lipoidi solo pochi sono birifrangenti. Col *Nilblau* si colorano in azzurro-rossastro o in azzurro, col Sudan in giallo-rosso, col rosso neutro in rosso. Si colorano col metodo di Smith.

Riguardo a tutte le suddette reazioni crediamo opportuno riprodurre qui la seguente tavola sinottica di Kawamura:

	Formazione di figure mieliniche	Birifrangenza	Birifrangenza nel riscaldamento	Colorazione col rosso neutro	Colorazione col *Nilblau*	Colorazione col Sudan	Metodo di Smith	Metodo di Ciaccio	Metodo di Fischler
Eteri glicerici	negativa	negativa	—	negativa	rossa	rossa	negativo	negativo	negativo
Eteri colesterinici dell'acido oleico e palmitico	negativa	positiva	scompare	negativa	rossastra	giallo-rossa	negativo	negativo	negativo
Fosfatidi *a*) sfingomielina *b*) cefalina	positiva	*a*) negativa *b*) positiva	rimane	positiva	*a*) bluastra *b*) bleu	giallo-rossa debole o negativa	positivo	*a*) negativo *b*) positivo	negativo
Cerebrosidi	positiva	positiva	rimane	positiva	bluastra	giallo-rossa debole	positivo	negativo	negativo
Miscele di eteri glicerici e colesterinici	positiva	negativa	—	negativa	rosso-bleu	giallo-rossa	dopo 2 giorni, colorazione bleu scura o nera	negativo	positivo
Miscele di colesterina e cefalina	positiva	positiva	rimane	positiva	bluastra	giallo-rossa debole	positivo	positivo	negativo
Acidi grassi (acido oleico)	negativa	negativa	—	positiva	bleu	giallo-rossa	positivo	positivo	positivo
Saponi (oleato di sodio)	positiva	negativa	—	positiva	bleu	giallo-rossa	positivo	positivo	positivo

3. *Vari tipi di alterazioni grassose delle cellule.* — Fino a questi ultimi anni si faceva un'unica distinzione morfologica e patogenetica dei processi grassosi cellulari e cioè si separava, quando era possibile, la degenerazione dalla infiltrazione, senza considerare in alcun modo la natura chimica delle sostanze, che apparivano entro le cellule.

Ora, in grazia delle migliori conoscenze che abbiamo su queste sostanze, si segue più che altro un criterio chimico, e, in conformità dei tre gruppi di sostanze ora brevemente esaminate, si distinguono tre diverse forme di alterazioni del ricambio grassoso delle cellule, e cioè, secondo Aschoff e Kawamura:

adiposi da eteri glicerici o *grassi neutri;*

adiposi da eteri colesterinici;

adiposi lipoidea, in cui si comprende come tipo speciale la *mielinosi.*

a) *Adiposi da grassi neutri.* — È questo il tipo prima riconosciuto e studiato col metodo dell'acido osmico e con la colorazione del Sudan.

Macroscopicamente gli organi degenerati in grasso si distinguono per un colorito tendente al gialliccio, per una insolita cedevolezza, per l'aspetto untuoso e lucente. Raschiando col coltello sulle superfici di taglio, si ottiene abbondante succo, ricco di goccioline di grasso, visibili anche ad occhio nudo.

Se il processo degenerativo è da poco iniziato, si possono in genere vedere cellule colpite da semplice rigonfiamento torbido, e cellule in cui, frammiste ai granuli caratteristici del rigonfiamento torbido, esistono anche goccioline minutissime di grasso, colorabili in nero coll'acido osmico. In generale queste goccioline occupano la zona centrale delle cellule, subito intorno al nucleo. Caratteristica è la disposizione di esse entro le fibre muscolari striate, inquantochè quivi si dispongono in file regolarissime tra le fibrille.

Col progredire del processo degenerativo, queste goccioline si ingrandiscono e si fondono le une con le altre, formando goccie di dimensioni assai più considerevoli. Queste talvolta ingrandiscono tanto, che giungono a sostituire tutto il citoplasma e le cellule si riducono allora in un ammasso di goccie di grasso, cementate tra loro da piccoli cordoni di citoplasma, ancora riconoscibile, ed in cui si trova il nucleo più o meno alterato.

In quasi tutti i tessuti si può riscontrare la degenerazione grassa, ma specialmente negli organi parenchimatosi, quali il rene e il fegato (vedi fig. 231 e 232), e nel sistema neuro-muscolare. Particolarmente

importante è la degenerazione grassa delle fibre muscolari del cuore per le conseguenze gravissime, che questo fatto patologico ha nella economia generale degli organismi.

b) *Adiposi da eteri colesterinici.* — Questo processo è stato re-

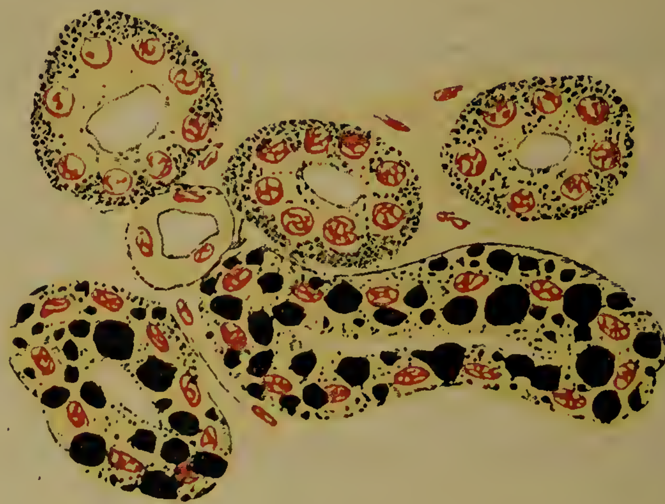


Fig. 231. — *Rene* di un cane avvelenato con acido cromico. In tre canalicoli la *metamorfisi grassa* è incipiente e solo piccole gocciole di grasso si trovano nel citoplasma degli epiteli; negli altri due canicoli il processo degenerativo è assai avanzato (da Lindemann).

centemente studiato da Kaiserling e Orgler, da Aschoff e Kawamura e da molti altri.

Sono state fatte moltissime ricerche con l'apparecchio di polariz-

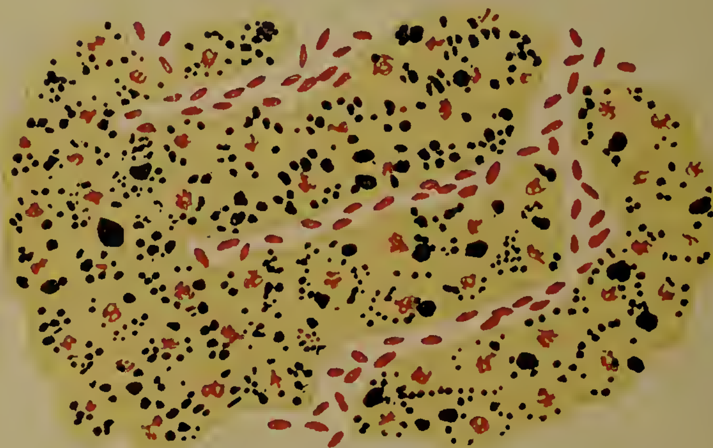


Fig. 232. — *Degenerazione grassa* nel *fegato* di un colombo avvelenato con fosforo (da Lindemann).

zazione microscopica, per mettere in evidenza le sostanze birifrangenti endocellulari, e queste osservazioni sono state corredate mediante i metodi microchimici degli eteri colesterinici.

Tali sostanze sono state trovate prima di tutto nelle infiammazioni e specialmente nelle suppurazioni croniche, per stafilococco, per gonococco, per actinomiceti, nelle nefriti croniche e in quelle da scar-

lattina (Löhlein), nelle polmoniti, specialmente nel tipo così detto desquamativo di Bühl, nel tessuto polmonare, intorno a focolai tubercolari.

Gli eteri colesterinici hanno una parte importante nel quadro istopatologico dell'arteriosclerosi: in tutti i focolai ateromatosi, tanto nei vecchi che nei giovani, si trovano sostanze birifrangenti, e anche nelle aortiti sperimentali (Saltykoff). Si crede anzi che la presenza di questi composti colesterinici rappresenti il primo passo verso la calcificazione, poichè da essi facilmente si giunge a saponi di calcio Wells e Mitchell, Sehlig).

Infine i grassi colesterinici si trovano assai spesso nelle cellule dei

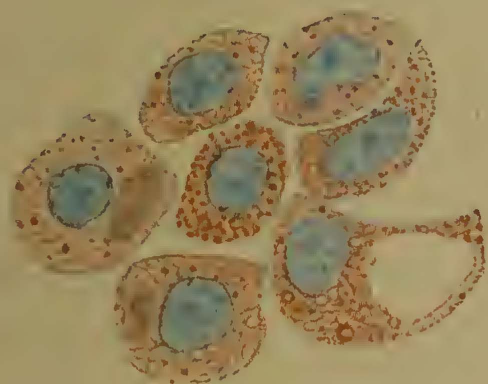


Fig. 233. — Cellule lipoidi di un cancro della mammella. Colorazione Sudan-emateina-verde luce (da Ciaccio)..



Fig. 234. — Cellula gigante d'un tubercolo. Granuli lipoidei. Colorazione Sudan-emateina-verde luce (da Ciaccio).

tumori e sovratutto negli ipernefromi e nefroadenomi (Kaiserling e Orgler, Schlagenhaufen), nei carcinomi della prostata, nel sarcoma dell'ovaio (Kawamura), negli xantomi (Panzer, Ringsheim). Infine Kawamura conclude, che le degenerazioni da eteri colesterinici è un carattere specifico dei processi infiammatori e neoformativi cronici, in cui predominano alterazioni del metabolismo cellulare.

Per quello che riguarda i tessuti muscolari, ricorderemo che le sostanze birifrangenti furono trovate qualche volta nelle fibre muscolari lisce, raramente nelle fibre muscolari del cuore (Kaiserling), mai nelle fibre dei muscoli volontari. Neppure furono mai viste nelle cellule gangliari, nelle cellule cartilaginee, nella sostanza midollare delle capsule surrenali.

Gli eteri colesterinici si trovano sempre dentro le cellule sotto forma di goccioline o di piccoli granuli o talvolta di cristalli aghiformi: più raramente appaiono nelle sostanze intercellulari.

Adiposi lipoidea, mielinosi. — La differenziazione tra questo tipo patologico e il precedente è spesso difficile, anche perchè lipoidi ed eteri colesterinici assai spesso sono mescolati insieme. Tuttavia i metodi microchimici, sovra ricordati, permettono talvolta di separare questi due fenomeni morbosi.

La degenerazione lipoidea si deve considerare, in genere, come una esagerazione della formazione dei lipoidi normali delle cellule.

Prima di tutti Carbone trovò un aumento di lecitina negli infarti e poi Ciaccio ha trovato goccioline lipoidee in maggiore o minore abbondanza in tutti gli elementi dei tessuti infiammati, e specialmente in certe cellule speciali, da lui chiamate *cellule lecitiniche* o *cellule lipoidi interstiziali*: le ha trovate anche nelle cellule epitelioidi

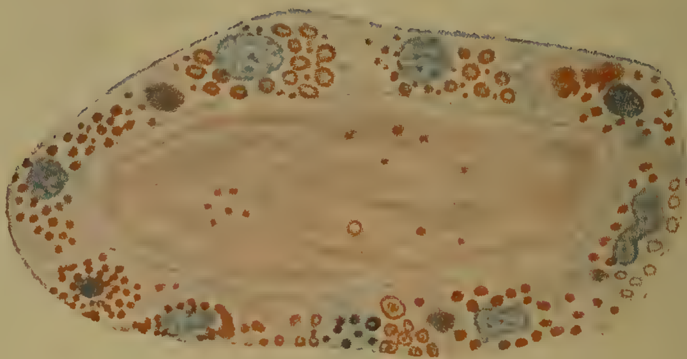


Fig. 235. — Tubulo contorto del rene di uomo (nefrite interstiziale cronica) con goccie lipoidi. Colorazione Sudan-ematossilina (da Ciaccio).

e giganti dei tubercoli e dei granulomi sifilitici. Albrecht ha constatato goccioline lipoidee nelle cellule in rigonfiamento torbido, Dominici nelle cellule dei tumori (v. fig. 233, 234, 235).

Una forma speciale di degenerazione lipoidea è quella chiamata da Kawamura *mielinosi.*

Essa consiste nella comparsa di goccioline di vera mielina (facilmente riconoscibile per i caratteri microchimici e microfisici) nel protoplasma cellulare. La mielinosi è un fenomeno postmortale, e avviene, sia allorchè certi gruppi di cellule muoiono e restano nei tessuti (*mielinosi necrobiotica*), sia nei pezzetti di organi separati dall'animale e conservati asetticamente (*mielinosi postmortale* o *autolitica*).

4. *Patogenesi della degenerazione grassa.* — Questo argomento si riconnette ad una questione di metabolismo molto complicata ed incerta. Cercheremo di porre in chiaro alcuni punti di tale intricato problema.

1.° *Questione della origine del grasso dalle proteine.*

Tale questione fu posta dopo le classiche osservazioni microscopiche del Virchow e dopo le ricerche di ricambio di Voit e Pettenkofer (1862-1871). Per molti anni non si dubitò affatto, che dalle sostanze proteiche potessero derivare i grassi, fino a che Pflüger mise in dubbio tali affermazioni, e con lui molti altri autori, quali Kauffmann, Englebert, Taylor.

Tuttavia l'ipotesi non fu abbandonata, nè da Virchow che portò un nuovo appoggio alla sua teoria, con le ricerche sull'adipocera dei cadaveri, nè dagli scolari di Pflüger, che seguitarono a sostenere con nuovi esperimenti le conclusioni del loro maestro.

Classici sono gli esperimenti di Hoffmann, che trovò notevoli quantità di grasso nelle larve di mosche, nutrite con sangue perfettamente digrassato, ma a questi esperimenti, ripetuti più di recente da Weinland, si oppose l'argomento, che il grasso in questi casi dipende da un'azione dei bacteri della putrefazione sulle sostanze proteiche.

Tangl e Farkas, pochi anni addietro, hanno trovato, nello sviluppo delle uova di trota, un aumento di grasso, che si deve riferire alle sostanze proteiche, poichè le uova non sviluppate contengono solo una piccola quantità di idrati di carbonio e di grassi.

Nessuno poi dubita che molti microrganismi e fra questi principalmente lo stafilococco piogeno (Emerling), il bacillo piocianeo (Beebe e Buxton), i bacteri della putrefazione possano trasformare le sostanze proteiche in acidi grassi.

Dal punto di vista teorico non vi è grande difficoltà ad ammettere, che acidi grassi superiori possano provenire dai resti alifatici degli aminoacidi che costituiscono le proteine, dopo la loro disamidazione, e inoltre ormai si sa di sicuro, che dalle proteine si possono formare idrati di carbonio, e nessuno dubita più che da questi derivino i grassi. Tuttavia ancora molti autori sono di opinione, che, se anche non si possa negare la derivazione dei grassi dalle proteine, ciò non avvenga se non in condizioni speciali, e solo in proporzioni insignificanti nell'organismo normale (Magnus-Levy).

2.° *Degenerazione grassa o infiltrazione?*

La questione si può così più precisamente formulare: quando per un processo morboso si trova grasso in eccesso nelle cellule, ha questo grasso un'origine endocellulare o proviene dall'esterno delle cellule stesse? Alcuni dunque, come si è già accennato, distinguono nettamente i casi di degenerazione (*provenienza endogena*), dai casi d'infiltrazione (*provenienza esogena*). Altri credono che si tratti sempre d'in-

filtrazione. Altri infine seguono una via intermedia e credono che in genere si tratti d'infiltrazione, ma che spesso il grasso abbia origine endogena.

Argomenti in favore della prima ipotesi. — Leo uccise sei rane di eguale grandezza e peso e ne determinò il contenuto in grasso, poi avvelenò con fosforo altre sei rane eguali e, dopo tre giorni, ne determinò puro il contenuto in grasso e vide che in queste la quantità di grasso era aumentata.

Bauer, nelle sue osservazioni su animali avvelenati con fosforo, potè constatare una esagerata distruzione di sostanze proteiche (dimostrata da eccessiva escrezione d'azoto) ed un minimo consumo di ossigeno e sembra che in realtà queste due sono le condizioni, che accompagnano la degenerazione grassa. In altre parole, allorchè agiscono fattori, bastanti a provocare una disgregazione delle proteine e una incapacità di fissare l'ossigeno, si verifica la degenerazione grassa. Come per il fosforo, Gathgens e Kossel trovarono, che, per l'avvelenamento con arsenico, insieme con la degenerazione grassa, si ha un'eccessiva escrezione d'azoto.

La insufficienza degli scambi respiratori basta da sè sola, secondo esperienze di Fraenkel e Geppert, a determinare una intensa disgregazione delle sostanze proteiche e a produrre direttamente, o indirettamente, una degenerazione grassa. A questo fatto vanno attribuite le alterazioni, che si possono riscontrare nei casi gravi di anemia o (negli animali da esperimento) dopo abbondanti salassi.

Molto interesse hanno destato alcuni esperimenti di Mavrakis. Egli riuscì ad ottenere il quadro microscopico della degenerazione grassa in fegati, distaccati dall'animale, in cui aveva iniettato, per la vena porta, una sospensione di fosforo giallo in soluzione fisiologica. Si disse che, in questo caso, era impossibile pensare ad una provenienza estracellulare del grasso, ad una infiltrazione.

Infine gli esperimenti d'autolisi fatti, già molto tempo addietro, da Lindemann, da Hauser, da Kotsowsky, da Wentscher, ed eseguiti con metodi chimici e microscopici, hanno condotto ad ammettere, che il grasso può comparire od aumentare in pezzetti di organi separati asetticamente dall'organismo e asetticamente conservati, e anche in questi casi si può escludere assolutamente l'infiltrazione.

Argomenti in favore della seconda ipotesi. — Questi argomenti si sono in questi ultimi anni moltiplicati e rafforzati sulla base di esperimenti importantissimi.

Così Rosenfeld, nei cani digiuni, riuscì a produrre, mediante forti dosi di florizina, un così grande accumulò di grasso nel fegato, che

questo corrispondeva al 75 % della sostanza secca di tale organo. Se così grande quantità di grasso si fosse prodotta per una decomposizione delle proteine contenute nel fegato, queste ultime avrebbero dovuto subire una considerevole diminuzione, il che invece, da adatte analisi quantitative non risultò.

In secondo luogo è da notare, che Cavazza non riscontrò degenerazione grassa nei cani avvelenati con fosforo, dopo che, in conseguenza di un lungo digiuno, erano diventati magrissimi, mentre comparve il grasso nel fegato in animali, i quali, benchè tenuti nelle stesse condizioni, avevano ricevuto prima del fosforo, o per la via intestinale o per la via ipodermica una certa quantità di grassi.

Finalmente da altri esperimenti è risultato, che il grasso, che si trova entro le cellule renali o epatiche degli animali avvelenati con fosforo, ha la stessa natura chimica dei grassi, che si trovano entro l'animale stesso, al momento della intossicazione. E così Lebedeff trovò un grasso con i caratteri dell'olio di lino nelle cellule epatiche di cani magri, nutriti con olio di lino e avvelenati con fosforo. Rosenfeld, Leick e Winckler trovarono nei tessuti di cani, che mostravano i segni della intossicazione fosforica, grassi dotati delle proprietà chimiche dei grassi di agnello, dopochè i cani medesimi avevano mangiato grasso d'agnello. Di più Cavazza nutrì alcuni cani con grasso colorato con il Sudan III, in modo che anche il grasso dei depositi naturali assunse un colorito rosso. Quindi avvelenò questi animali col fosforo e allora anche le goccioline di grasso nelle cellule degenerate apparvero colorate in rosso.

Riguardo agli esperimenti di Mavrakis e alle ricerche di autolisi sopra ricordate, che sembrerebbero un argomento decisivo per la ipotesi della degenerazione Hess, Saxl, Dietrich e altri affermano che, sebbene in questi casi si abbia il quadro istologico della vera degenerazione, un'analisi più accurata dimostra, che non si tratta di una neoformazione di grasso derivante dalle proteine protoplasmatiche, ma piuttosto si tratta di una comparsa di grasso giè esistente nelle cellule in una forma invisibile, e che questo fenomeno è determinato dall'autolisi, per cui si scindono e si distruggono certe combinazioni lipoproteiche, che rendevano il grasso inadatto alle reazioni microchimiche, che lo caratterizzano. A questo fenomeno v. Fürth dà il nome di *lipofanerosi*.

Seguendo una *terza ipotesi* si ammette anche, come sopra abbiamo accennato, che in certi processi patologici si cumulino i due processi della degenerazione e della infiltrazione. Probabilmente le stesse cause alteranti, che provocano una disorganizzazione degli elementi cellulari, rendono anche la cellula suscettibile di una infiltrazione.

Se anche non fosse possibile la diretta trasformazione delle sostanze proteiche in grasso, dobbiamo pensare, che sempre nelle cellule esistono composti, da cui il grasso può scaturire, e che quindi l'ipotesi della lipofanerosi di v. Fürth (la quale è un'ipotesi degenerativa e non infiltrativa) è molto probabile.

Recentemente Azzi ha mostrato la parte, che prendono i condriosomi nella degenerazione grassa, in quanto che questi elementi a poco a poco perdono le loro forme filamentari e le loro reazioni microchimiche specifiche per acquistare l'aspetto e le reazioni del vero grasso (v. fig. 236 e 237). Secondo Azzi, dai condriosomi, costituiti in parte da lipoidi, deriverebbe il grasso, ma ad esso si aggiungerebbe poi altro grasso di origine infiltrativa.



Fig. 236. — Degenerazione grassa del rene per intossicazione fosforica. Condriosomi e goccie di grasso (da Azzi).

Taximer in cellule del connettivo sottocutaneo di coniglio coltivate in vitro, ha visto fermarsi delle goccie che avevano le reazioni microchimiche dei grassi neutri per trasformazione dei condriosomi. Invece W. ed M. Lewis e G. Levi nelle medesime condizioni avrebbero osservato che le goccie di grasso si formano indipendentemente dai condriosomi.

Infine ricorderemo che gli autori già varie volte citati (Kaiserling e Orgler, Aschoff, Kawamura), i quali distinguono i processi patologici grassosi, secondo la natura chimica dei grassi, che compaiono nelle cellule, distinguono anche questi processi secondo il loro meccanismo patogenetico così:

1.° *Steatosi o infiltrazioni:*
   da eteri glicerici (*glicerinsteatosi*),
   da eteri colesterinici (*colesterinsteatosi*),
   da lipoidi (*lipoidosteatosi*).

2.° *Mielinosi* o produzione endogena di sostanze lipoidi.

3.° *Steatomielinosi*, produzione endogena di sostanze lipoidi, proveniente dal grasso immagazzinato dalle cellule, durante la loro vita normale.

Per concludere riporteremo le parole di Dietrich, che, in una sua rivista sintetica, riassume ampiamente questa intricata questione:

« Noi conserveremo adunque la denominazione di *degenerazione grassa*, o meglio di *adiposi degenerativa*, per quei casi, in cui la pre-

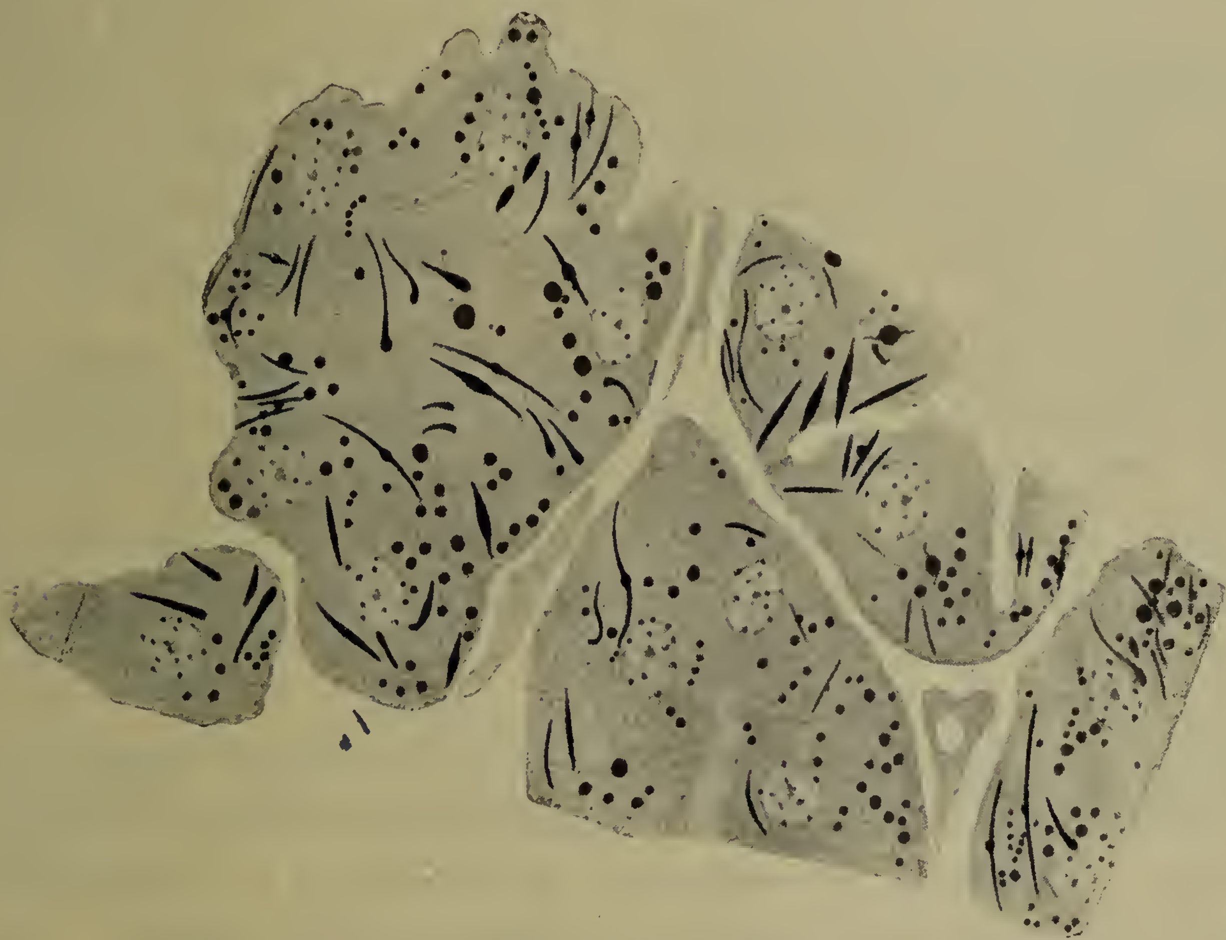


Fig. 237. — Trasformazione dei condriosomi in goccie di grasso. Rene di rana avvelenata con fosforo (da Azzi).

senza del grasso nelle cellule si unisce ad una alterazione profonda del tessuto e dell'organo, e riuniremo questo processo agli altri fatti morbosi degli organi e degli intieri organismi, che hanno un significato regressivo. Se poi questo grasso sia assunto dal sangue e non possa venir elaborato ed utilizzato dalle cellule alterate, ovvero se si produca dall'intima struttura della cellula stessa, è una questione di condaria importanza ».

5. *Cause della degenerazione grassa.* — Passiamo ora ad esaminare i casi, nei quali si trova la degenerazione grassa. Anche qui, come pel rigonfiamento torbido, abbiamo dapprima due serie di cause, che consistono da una parte in fatti di intossicazione e dall'altra in aumenti della temperatura. Di più abbiamo da considerare, per la

degenerazione grassa, una terza serie di cause, che non esistevano pel rigonfiamento torbido, e che consistono in profondi turbamenti del metabolismo cellulare o del ricambio in genere dell'organismo.

Tra le *sostanze chimiche,* capaci di provocare la degenerazione grassa, al solito vanno in prima linea ricordati i *prodotti bacterici.* In moltissime malattie infettive gravi, come pure in conseguenza dell'iniezione in animali da esperimento di prodotti culturali di vari microrganismi o anche di tossine batteriche, si è osservata la degenerazione grassa dei reni, del fegato, del cuore, dei muscoli volontari. In una malattia, non ancora ben conosciuta, ma che pure si ha ragione di credere di natura tossica o infettiva, l'atrofia giallo-acuta del fegato, la principale lesione anatomo-patologica consiste appunto in una estesissima degenerazione grassa del fegato, tantochè la funzione epatica quasi totalmente viene a cessare.

In secondo luogo, possono provocare la degenerazione grassa molte *sostanze tossiche minerali*, come i composti d'arsenico, di bismuto, di fosforo, di piombo; e si adoperano con risultato costante l'As o il P allorchè si voglia riprodurre sperimentalmente questa lesione degenerativa negli animali. Anche negli avvelenamenti con gli acidi minerali, con l'etere, col cloroformio, con l'ossido di carbonio, con l'acido pirogallico si trova la degenerazione grassa.

Per riguardo agli *aumenti di temperatura*, potremmo ripetere quello che è stato detto a proposito del rigonfiamento torbido, e anche qui sollevare la questione, se bastino gli innalzamenti di temperatura al disopra della norma per produrre la degenerazione adiposa, o se non piuttosto questa sia la conseguenza dei fatti tossici che accompagnano, come causa o come conseguenza, tali elevazioni della temperatura stessa. A questo proposito citeremo alcune esperienze del Litten, le quali hanno dimostrato che, mantenendo le cavie ad una temperatura di 35°-40°, si può, dopo due o tre giorni, trovare nei tessuti di questi animali le apparenze di una degenerazione grassa bene evidente. Analoghi risultati ebbe Kostjurin nei cani e nei conigli.

Finalmente si può riscontrare degenerazione grassa nelle cellule, in cui il metabolismo non si compia più regolarmente, allorchè in specie gli *scambi nutritizi* siano in qualsiasi modo *resi difficili.* Così in certi tumori si ha la degenerazione grassa di alcuni gruppi cellulari, in dipendenza di alterazioni particolari nella funzione nutritiva di queste cellule. Ricorderemo anche come Chauveau abbia veduto la degenerazione grassa nelle cellule del testicolo che, mediante la legatura del cordone spermatico, erano state private dell'afflusso di materiali nu-

tritizi. Anche le forme atrofiche, dipendenti da una insufficiente nutrizione, sono spesso accompagnate da fatti di degenerazione grassa. Per ultimo dobbiamo notare, come la degenerazione adiposa si produce anche in casi in cui, avendo il sangue subìto profonde alterazioni, la nutrizione dei tessuti e i processi respiratori sono resi difficili; così si osservò degenerazione grassa nell'anemia perniciosa progressiva ed in altre malattie del sangue. Sulla importanza che in tali casi deve darsi alla diminuzione dell'ossigeno avremo altrove occasione di parlare.

6. *Esiti della degenerazione grassa.* — Questo processo patologico è sempre molto grave e compromette seriamente la funzionalità e la vita delle cellule colpite. Secondo alcuni autori, si ammette anzi che neppure stadi iniziali di degenerazione possano scomparire, lasciando che le cellule ritornino nelle condizioni di prima, e che, se anche si ha una *restitutio ad integrum* nell'organo colpito, questa avviene per un processo di rigenerazione, originantesi dagli elementi, che non avevano subito degenerazione di sorta, rigenerazione che vale a sostituire, con cellule nuove, gli elementi perduti. Secondo un'altra opinione però, allorchè solo poche e piccolissime goccie di grasso si sono formate nel citoplasma di una cellula, questa può, cessando le cause della degenerazione, seguitare a vivere, e i grassi già formatisi possono venire disciolti dal protoplasma vivente. Mancando la possibilità di osservazioni o di esperimenti diretti, è difficile poter decidere tale questione.

X. — Alterazioni degenerative del nucleo.

Le modificazioni morfologiche, che appaiono nei nuclei di cellule, che hanno subito influenze degenerative, sono state descritte in modo assai vario e le interpretazioni, che di tali alterazioni furono date, sono anche esse svariatissime e sovente contradittorie: queste incertezze dipendono in massima parte dalla indeterminatezza, che regna per riguardo ai costituenti nucleari, alla loro morfologia, alla loro costituzione chimica e alla loro funzionalità.

Descriveremo alcune di queste alterazioni morfologiche del nucleo, significanti processi degenerativi di maggiore o minore intensità, cominciando da quelle, che rappresentano un grado minore di lesione.

1. *Rigonfiamento o raggrinzamento del nucleo.* — Prescindendo dal raggrinzamento postmortale e dipendente da imperfetta fissazione, è

certo, che talora rigonfiamento e raggrinzamento nucleare dipendono da stati di disequilibrio osmotico tra le cellule e l'ambiente e anche tra il citoplasma e il nucleo, giacchè il nucleo con la sua membrana rappresenta una vera e propria cellula osmotica. Il rigonfiamento del nucleo è in genere assai evidente nei casi di idropisia cellulare o di imbibizione del citoplasma, poichè allora la pressione osmotica dei succhi citoplasmatici è diminuita in confronto con la pressione osmotica endonucleare. Tale fenomeno è stato riscontrato in cellule avvelenate con pilocarpina o ioduro di potassio, sostanze che producono l'idropisia sopra accennata. Nei nuclei rigonfi si vede la membrana cellulare assai tesa, il carioplasma chiaro, le masse di cromatina frammentate e rotondeggianti. Il raggrinzamento del nucleo si osserva assai di frequente in vari processi degenerativi, poichè, forse per i fatti di disgregazione nel citoplasma, aumenta allora la pressione osmotica endocellulare. I nuclei divengono anche più colorabili. Simili alterazioni del nucleo sono state descritte da Yamagiwa.



Fig. 238. — Vacuolizzazione del nucleo in una *cellula epatica* di *spelerpes*. Il vacuolo si è formato entro una delle masse cromatiche (da Trambusti).

2. *Vacuolizzazione.* — Da Statkewitsch, da Trambusti e da altri autori fu descritta la formazione di goccie ialine o di vacuoli dentro il nucleo; ed allora la cromatina vien respinta verso la periferia.

Secondo Trambusti, questo processo si svolge e si compie nella cromatina, la quale comincia a rigonfiarsi in un punto: poi nel centro di questo rigonfiamento compare una vescicola chiara, splendente, che, ingrandendo a mano a mano diviene poi un grande vacuolo (vedi fig. 238). Talvolta però è il nucleolo l'elemento prima colpito; anche esso si può trasformare in una vescichetta. In alcuni casi la vacuolizzazione del nucleo è completa, cioè tutto il nucleo si trova trasformato in un grosso vacuolo. Un tale reperto, riscontrato anche da Cavazzani, fu da lui designato col nome di *degenerazione vescicolare* del

nucleo: egli crede che i nuclei così alterati spariscano o si distruggano scoppiando. Sulla vacuolizzazione dei nuclei picnotici parleremo in seguito.

3. *Degenerazione grassa del nucleo.* — Fu descritta da Steinhaus e da Kotsowsky: il primo di questi autori afferma, che le goccie di grasso entro il nucleo si producono per metamorfosi di speciali *plasmosomi* nucleari. Molti autori però negano che sia possibile la degenerazione grassa del nucleo.

4. *Gemmazioni nucleari.* — Furono specialmente descritte nei reni ischemici per legatura dell'arteria renale, e secondo due aspetti un po' differenti: in alcuni casi il nucleo presenta delle piccole gibbosità, ora vescicolose e vuote, ora riempite di masse di cromatina, in altri casi le gibbosità sono assai grandi, intensamente colorabili e si spingono fino al confine delle cellule. Talora il picciuolo, che le unisce al nucleo, si rompe e allora tali gibbosità appaiono come masse libere, assai colorate, nell'interno del citoplasma.

5. *Degenerazione pigmentaria.* — Anche nelle cellule normali avviene assai di frequente la formazione di masse di pigmento nell'interno del nucleo. Secondo Lukianow, le masse di pigmento provengono dalla metamorfosi di speciali plasmosomi. Galeotti descrisse simili masse di pigmento in cellule nervose di diversi vertebrati, e potè osservare l'uscita di esse dal nucleo: talvolta tutto il nucleo si trovava riempito da un grosso granulo di pigmento.

6. *Mineralizzazione del nucleo.* — Non è raro di trovare entro i nuclei dei veri cristalli o delle masse amorfe costituite da sali minerali, entrati nel nucleo per un processo di infiltrazione.

È molto probabile che porzioni di cromatina o altre sostanze nucleari morte, possano poi ulteriormente calcificarsi. Secondo Albrecht e Schmaus, tale è spesso la sorte delle gemmazioni, che abbiamo poc'anzi descritto.

7. *Alterazioni della cromatina.* - *a*) *Frammentazione e disposizione anomala delle masse cromatiche.* — Le masse cromatiche contenute nel nucleo in riposo della maggior parte delle cellule, come abbiamo detto altrove rappresentano il prodotto di precipitazione di una sostanza diffusa nel carioplasma, per opera dei fissatori; perciò le variazioni nella forma di queste masse, quali si riscontrano in processi patologici, sono probabilmente l'indice di trasformazioni fisiche e chimiche della cromatina che non conosciamo.

È comune una frammentazione della cromatina in granuli minutissimi, che danno al contenuto nucleare un aspetto pulverulento, oppure la fusione in masse compatte aderenti alla membrana nucleare (ipercromatosi della membrana secondo Flemming).

Schaffer, in casi di avvelenamento per piombo, trovò nuclei che mostravano bastoncelli di cromatina dapprima traforati da molteplici, piccolissimi vacuoli, e che poi si frammentavano in particelle minutissime, le quali riempivano il nucleo, e infine, rompendosi questo, invadevano il citoplasma, come cospargendolo di una polvere colorata.

b) *Modificazioni delle reazioni microchimiche.* — Come è a tutti noto, la cromatina normale ha una spiccata affinità per le sostanze coloranti basiche, e perciò ha anche ricevuto il nome di *basicromatina:* ora si verifica spesso il caso che la cromatina perda ogni affinità per le sostanze coloranti basiche, e acquisti anzi una elettività per le sostanze coloranti acide (fucsina acida, arancio G). Si è chiamata allora questa cromatina *ossicromatina* (Weigert, Kraus, Israel). Le masse cromatiche conservano spesso, malgrado questo cambiamento di proprietà microchimiche, la loro forma.

c) *Rigonfiamento della cromatina.* — Questa alterazione consiste nell'aumento straordinario di volume delle masse cromatiche, in modo che esse finiscono con l'occupare quasi tutto il carioplasma. Ad un tale processo Pfitzner dette il nome di *degenerazione nucleare morfologica,* riconoscendone così la natura degenerativa, mentre altri avevano confuso questo fatto con la vera *ipercromatosi*, che, come abbiamo visto altrove, consiste nella sovrabbondanza di cromatina in un nucleo, derivante da processi di divisione nucleari ineguali. Stroebe e Lubarsch, pur ammettendo la natura degenerativa di questo processo, conservano il nome di *ipercromatosi.* Il secondo di questi autori li riscontrò:

1.° in cellule epatiche e placentari distaccate, introdottesi nelle vie sanguigne;

2.° negli infarti renali al principio della necrosi;

3.° nelle fibre muscolari del cuore, alterate per infarti o per atrofia bruna;

4.° nei sarcomi o nei papillomi ove, spontaneamente o per lesioni esterne, incominciano processi distruttivi.

Il rigonfiamento della cromatina è un'alterazione che preludia alla picnosi del nucleo.

8. *Picnosi.* — Con questo nome si comprende una speciale alterazione del nucleo, consistente in una sua considerevole diminuzione di volume e nella perdita di qualsiasi struttura. Esso diviene al tutto omogeneo, e si colora uniformemente ed intensamente.

Talvolta i nuclei picnotici presentano anche dei vacuoli, e, se questi sono molti e fitti tra loro, si ha l'aspetto di un favo o la forma a mora, descritta da Pfitzner.

Forme picnotiche sono già conosciute da molto tempo e furono osservate, come fatti di degenerazione, in corpuscoli rossi adulti, che avevano anormalmente conservato il nucleo (Neumann), in epiteli calcificati (Rabl), in cellule epatiche degenerate (Trambusti) (figura 239), nelle cellule di tumori ove furono talvolta prese per parassiti.

9. *Cariorexi.* — Questa alterazione rappresenta sovente l'esito ultimo di vari processi degenerativi del nucleo e consiste nella rottura della membrana nucleare e nello spargimento per il citoplasma di



Fig. 239. — Picnosi del nucleo in una *cellula epatica* di *spelerpes*, avvelenato con arsenico (da Trambusti).



Fig. 240. — Cariorexi e dispersione dei materiali nucleari in una *cellula epatica* di *spelerpes*, morto per infezione (da Trambusti).

tutti i materiali carioplasmatici (v. fig. 240). La *cariorexi* sussegue a processi degenerativi della membrana nucleare, alla frammentazione della cromatina (ed allora si ha la vera *cromatolisi*, descritta da Flemming), alla formazione delle gemmazioni nucleari di cui sopra si è parlato, e finalmente è anche un esito della picnosi, allorchè i nuclei picnotici si spaccano o si frammentano.

Schmaus e Albrecht ottennero fatti di cariorexi in pezzetti di reni, tolti dall'animale e conservati asetticamente; questi autori giungono su tal soggetto alla seguente conclusione: « col nome di cariorexi si comprendono diverse alterazioni nucleari, che in parte si sono probabilmente prodotte durante la vita, in parte sono progredite dopo la morte, ed in parte finalmente sono comparse solo dopo la morte della cellula ».

« Una separazione dei singoli stadi o delle singole forme secondo le denominazioni di necrobiosi, necrosi, alterazioni postmortali, è, per

lo stato presente delle cognizioni intorno alla cariorexi, assolutamente impossibile. Questa forma di alterazione nucleare sembra fornire una bella dimostrazione della ipotesi, che entro l'organismo le alterazioni vitali siano compiute, come le postmortali, mediante una serie di stati intermedi e che dentro una stessa cellula possano verificarsi, nello stesso tempo, fenomeni vitali e cadaverici ».

10. *Scomparsa del nucleo.* — Con questa espressione Virchow designò uno speciale processo per cui il nucleo di cellule in necrobiosi diventa incolorabile e invisibile. Weigert, che riscontrò questi fatti nei focolai di necrosi per coagulazione, ammise che in questi casi si avevano sempre delle correnti di liquidi, i quali discioglievano tutti i materiali carioplasmatici. Klebs invece, suppose che la dissoluzione fosse dovuta all'azione dei batteri e dei loro prodotti. Ma secondo Kraus la scomparsa del nucleo si potrebbe avere nell'autolisi asettica.

Secondo ricerche più recenti di Arnheim e di Israel, in nessun caso si ha una vera scomparsa del nucleo; soltanto la cromatina può scomparire, ed allora il nucleo è ridotto quasi invisibile o si può mettere in evidenza solo con un esame assai accurato. Secondo Anheim i nuclei delle cellule morte, non sono più capaci di tener fissata la cromatina e questa si discioglie in qualsiasi liquido (soluzione fisiologica, siero), che traversi le cellule. Una prova di ciò sarebbe questa: che tale scomparsa della cromatina si può osservare nei reni, in cui siano stati provocati fatti necrotici, mediante legatura dell'arteria, solo quando si permetta poi di nuovo l'afflusso del sangue. Se si lascia a permanenza la legatura, la scomparsa della cromatina non ha luogo. È certo assai probabile che, se si verifica una distruzione del nucleo, questa sia sempre preceduta da fatti di disgregazione visibile (cariorexi), mentre una *cariolisi*, nel senso di Weigert, è assai poco probabile, e verosimilmente il reperto di Weigert va attribuito ad una dissoluzione della cromatina come Arnheim ha affermato.

Appunti bibliografici.

Virchow, *Cellularpathologie*, Berlin, 1871.
Klebs, *Die allgemeine Pathologie*, Jena, 1889.
Klemm, *Jahrb. f. wissensch. Bot.*, vol. 28, 1895.
Ascohff L., *Pathologische Anatomie*, Sena, 1921.

Sul *rigonfiamento torbido* e sulla *degenerazione vacuolare:*

Lukjanow, *Elément de pathologie cellulaire générale*, Paris, Carré, 1895.

VIRCHOW, *Virchow's Archiv*, 1847, vol. I, fasc. 2, pag. 207.

v. RECKLINGHAUSEN, *Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislauf und der Ernährung*, Stuttgart, 1883.

RINDFLEISCH, *Lehrbuch der pathologischen Gewebelehre*, Würzburg, 1882.

COHNHEIM, *Vorlesungen über die allgemeine Pathologie*, Berlin, 1882, vol. I.

LANDSTEINER, *Ziegler's Beiträge*, vol. 36, p. 237.

BARTLETT e SMIRNOW, *Journ. of. med. research.*, vol. 39, p. 281, 1913.

Sulla *degenerazione jalina*:

ERNST, *Virchow's Archiv*, vol. CXXX.

PICK, *Virchow's Archiv*, vol. CXXXVIII.

LUBARSCH, *Ergebnisse d. allgemeinen Pathologie*, anno IV.

HANSEMANN, *Virchow's Arch.*, vol. 148.

FABIAN, *Centr. f. allgem. Path.*, vol. 18, p. 689, 1907.

SALTYKOW, *Verh. d. deutsch. path. Gesellsch.*, p. 265, 1908.

MÜNTER, *Virchow's Arch.*, vol. 198, p. 1, 1909.

THOREL, *Virchow's Arch.*, vol. 151.

Sulla *degenerazione mucosa e colloide*:

LANDWEHR, *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, vol. V.

HAMMARSTEN, *Pflüger's Archiv*, vol. 34, 1885.

KICKHEFEL, *Virchow's Archiv*, vol. 129, 1892.

Sulla *degenerazione amiloide*:

FRIEDREICH und KEKULÉ, *Virchow's Archiv*, vol, 16.

KÜHNE und RUDNEFF, *Virchow's Arch.*, vol. 33, 1865.

HESCHL, *Sitzungsber. der k. k. Akad. d. Wissensch.*, Wien, vol. 74.

BIRCH-HIRSCHFELD, *Wagner's Fetschrift*, 1887.

WICHMANN, *Ziegler's Beiträge*, vol. 13, fasc. 3 e 4 (contiene ricchissima bibliografia).

KYEBER, *Studien über amyloide Degeneration. Inaug. Diss.*, Dorpat, 1871.

MAXIMOW, *Virchow's Arch.*, vol. 153.

CORNIL e RANVIER, *Manuel d'histologie pathologique*, Paris, 1875.

DAVIDSOHN, *Virchow's Arch.*, vol. 150.

LITTEN, *Deutsche med. Wochenschr.*, 1887, n. 17, 24-26.

BROWICZ, *Klinisch-therapeut. Wochenschr.*, n. 47, 1901.

DAVIDSOHN, *Arbeiten über Amyloid und Hyalin. Ergebnisse der Allg. Path.*, vol. 12, 1908. (Riassume la bibliografia recente sull'argomento).

JOEST, *Die amyloiddegeneration bei Tieren. Ergebnisse der Allg. Path.*, vol. 12, p. 444, 1908.

MOECKENBERG und BETHE, *Arch. f. mikr. anat.*, vol. 54, 1899.

VASSALE, *Sulla differenza anatomo-patologica fra degenerazioni sistematiche primitive e secondarie del midollo spinale*, 1896.

EICHHORST, *Virchow's Archiv*, vol. LIX, 1894.

ERB, *Deutsches Arch. f. klin. Med.*, vol. 5, 1888.

Sulla *metamorfosi cheratinica*:

WALDAYER, *Beiträge zur Anatomie u. Embryologie als Festgabe für. J. Henle*, Bonn, 1882.

ZELLER, *Zeitschr. für Geburtshilfe*, 1884.

POSNER, *Virchow's Arch.*, vol. 118, 1889.

ERNST, *Ziegler's Beiträge*, vol. 21.

Sulle *pigmentazioni :*

KÖLLIKER, *Verhandl. der ersten Versammlung der Anat. Gesellschaft zu Leipzig. Anat. Anz.*, p. 483, 1887.

EHRMANN, *Würzburger allgem. med. Zeitung*, 1884. — *Archiv f. Dermatologie u. Syphilis*, 1885-86. — *Archiv f. Dermat. u. Syphilis*, vol. XXIV, 1892.

TOLDT, *Lehrbuch der Gewebelehre*, Stuttgart, 1888.

BERDEZ und NENCKI, *Arch. f. exper. Pharm. u. Pathol.*, vol. XX, pag. 346

CARBONE, *Giorn. d. R. Accad. d. Med. di Torino*, 1890.

HUECK, *Ziegler's Beiträge*, vol. 54, p. 68, 1912.

OBERNDORFER, *Pigment und Pigmentbildung*, *Ergebnisse der all. Pathol.*, vol. 12, p. 460, 1908.

Sulla *degenerazione grassa :*

ROSENTHAL, *Verh. d. deutsch. Palh. Ges. München*, 1899.

FISCHER, *Centr. f. Pathol.*, p. 943, 1902.

APT, *Virchow's Archiv*, vol. 95, 1884.

DADDI, *Lo Sperimentale*, vol. 52, 1898.

ROSENFELD, *Verhandl. des Kongresses für innere Medizin*, 1897. — *Zeitschr. f. klin. Medizin*, vol. 28.

CAVAZZA, *Policlinico*, vol. 9, 1912.

LEICK u. WINCKLER, *Arch. f. exper. Pathol.*, vol. 48, p. 163, 1902.

CARINI, *Lo Sperimentale*, n, 1, 1901.

LINDEMANN, *Ziegler's Beiträge*, vol. 25.

CARBONE, *Giorn. d. R. Acc. di Med. di Torino*, 1896.

DIETRICH, *Die Störungen des zellulären Zellstoffvechsels. Ergebnisse der Pathologie*, vol. 13, p. 283, 1909.

HESS und SAXL, *Virchow's Arch.*, vol. 202, p. 148, 1910.

KAISERLING und ORGLER, *Virchow's Arch.*, vol. 167, p. 296, 1902.

ASCHOFF, *Verh. d. deutsch. path. Gesell.*, 1906, e *Ziegler's Beiträge*, vol. 47 1910, e *Zur Frage der Cholecterinverfettung beim Menschen, Unna-Festschrift*, vol. II. 1910.

KAWAMURA, *Die Cholesterinverfettung*, Jena, Fischer, 1911.

CIACCIO, *Biologie Médicale*, agosto e settembre 1912, e *Arch. f. Zellforschung*, vol. V.

v. FÜRTH, *Probleme der physiologischen und pathologischen Chemie*, Leipzig Vogel, vol. 2, p. 391 e seg., 1913.

Sui *processi degenerativi del nucleo:*

KOTSOWSKY, *Arch. de Sc. Biol. de St. Pétersb.*, vol. IV, 1896.

ALBRECHT und SCHMAUS, *Pathologie der Zelle*, *Ergebnisse der allgem. Path.*, anno III.

PFITZNER, *Virchow's Archiv*, vol. 103 .

TRAMBUSTI, *Contributo allo studio della fisio-patologia della cellula epatica*, Roma, 1896.

Schmaus und Albrecht, *Virchow's Archiv.*, vol. CXXXVIII, 1895, Suppl. — *Nekrose und Nekrobiose. Ergebnisse d. all. Path.*, anno I, parte II, pag. 137, 1895.

Arnheim, *Virchow's Archiv,* vol. 120, pag. 379.

Sui *processi degenerativi delle cellule nervose:*

Monti, *Boll. della Soc. medico chirurg. di Pavia,* marzo 1895.

Nissl, *Centralbl. f. Nervenheilk. u. Psych.*, vol. 17, 1894.

Lugaro, *Riv. di Pat. nerv. e ment.*, vol. I, 1896.

Bethe, *Arch. f. mikr. Anat.*, vol. 55, 4, 1900.

Golscheider und Flatau, *Fortschritte der Med.*, 1897.

Sui *processi degenerativi nelle fibre nervose:*

Krause W., *Dubois-Reymond's Arch.*, 1887. — *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, vol. 33, 1883.

Edens, *Virchow's Arch.*, vol. 184, 1906, p. 137.

Hueter, *Ziegler's Beiträge,* vol. 49, 101, 1910.

Finzi, *Lo Sperimentale,* anno LXV, pag. 483.

Sulla *degenerazione cerea:*

Zenker, *Ueber die Veränderungen der quergestreiften Muskeln im Typhus abdominalis,* Leipzig, 1864.

Popoff, *Virchow's Archiv,* LXI, 1874.

Friedreich, *Ueber progressive Muskelatrophie,* Berlin, 1873.

Erb, *Virchow's Arch.*, vol. XLIII, 1868. — *Deutsches Arch. f. klin. Med.*, f. VI, 1869.

Nesti, *Lo Sperimentale,* anno XLVIII, fasc. 4.

Thoma, *Virchow's Arch.*, vol. 200, p. 22, 1910.

CAPITOLO VIII.

Infiltrazioni.

I. — Generalità.

Per *infiltrazione* intendiamo l'introduzione nelle cellule di materiali formatisi al di fuori di esse. Già anche nella vita normale degli organismi esistono frequentissimi casi di infiltrazioni; altre infiltrazioni hanno invece un carattere espressamente patologico, e ciò per due ragioni:

o perchè il processo d'infiltrazione, sebbene avvenga in cellule che, anche in condizioni fisiologiche, lo subiscono, tuttavia si verifica in una misura molto maggiore, che non nello stato normale;

ovvero perchè si producono infiltrazioni di sostanze, che, in condizioni normali, le cellule stesse non contengono.

Del primo caso si può avere un esempio nel fegato della rana: le cellule epatiche contengono anche normalmente goccioline di grasso, giuntevi per un processo d'infiltrazione fisiologica, ma, in certe condizioni, il grasso che vi si introduce eccede la quantità normale: l'infiltrazione assume ancora un carattere patologico e ne possono risultare conseguenze dannose per l'organismo.

I fattori necessari, a che si verifichi una infiltrazione, sono in generale di due specie, da una parte la presenza delle sostanze infiltranti nell'ambiente delle cellule, dall'altra una serie di condizioni intrinseche alle cellule stesse, le quali in fondo consistono in una minore vitalità del protoplasma e in una diminuita resistenza a lasciarsi penetrare dalle sostanze disciolte che lo circondano.

Ricordiamo a questo proposito, che le cellule esercitano continuamente una funzione di difesa contro la penetrazione, nel loro interno di sostanze incongrue, e che inoltre esse debbono in questa difesa spendere considerevoli energie, come, per esempio, quando devono controbilanciare le forze osmotiche e opporsi a che l'equilibrio osmotico si stabilisca.

Ora è facile persuadersi che, nei casi di diminuita vitalità delle cellule, anche questi poteri di difesa diminuiscono e le cellule soggiacciono alle leggi fisiche della imbibizione e della diffusione delle sostanze sciolte nei liquidi ambienti.

Un tal fatto si può osservare assai bene negli epiteli vibratili, esaminati a fresco in soluzioni coloranti: fino a che gli epiteli stessi conservano la loro perfetta vitalità, il che è dimostrato da un vivace movimento delle ciglia, non avviene la penetrazione della sostanza colorante; più tardi, contemporaneamente e nella stessa misura, con cui diminuiscono i movimenti delle ciglia, comincia la colorazione.

Talvolta la presenza della sostanza infiltrante stessa nei liquidi dell'ambiente, è causa della sofferenza delle cellule e produce una diminuzione della loro resistenza, di fronte alle sostanze che tendono ad infiltrarvisi.

Così avviene quando, negli esperimenti sopraccennati con gli epiteli vibratili, si usino sostanze coloranti dotate di potere tossico. Allora la morte e la colorazione di queste cellule avvengono ancor più rapidamente.

Le conseguenze della infiltrazione, per riguardo alla vita delle cellule, possono essere di diversa natura.

Talvolta la cellula non sembra soffrire molto per la presenza dei materiali estranei infiltrati, e seguita a svolgere le sue capacità funzionali; talvolta, sia per la quantità, sia per la qualità dei materiali

infiltrati, le cellule possono andare incontro a disturbi notevoli del metabolismo, ed allora, insieme colla diminuzione o colla sospensione della funzionalità, insorgono nel protoplasma veri fatti degenerativi.

Altre volte, probabilmente, i primi a stabilirsi nella cellula sono i fatti degenerativi, che producono allora quella diminuzione di resistenza, di cui sono poi conseguenza i processi di infiltrazione.

Così, sia in un modo sia nell'altro, i processi degenerativi e di infiltrazione si associano frequentemente e, nella maggior parte dei casi, riesce impossibile stabilire fin dove arrivi l'un processo e fin dove arrivi l'altro, ed anche talvolta è impossibile riconoscere se, data la presenza d'una sostanza estranea in una cellula, essa vi si trovi in conseguenza di un vero fatto degenerativo o di un processo d'infiltrazione. Da qui si comprende come ancora si discuta, se si tratti d'infiltrazione o di degenerazione per riguardo ai fenomeni morbosi, di cui adesso ci occupiamo.

II. — Infiltrazione grassosa.

Della infiltrazione grassosa abbiamo già trattato nel capitolo precedente (Cap. VII).

Dobbiamo ora esporre soltanto alcune altre poche notizie sui casi di infiltrazione patologica ben distinta.

L'antica opinione del Virchow seguita dallo Ziegler, dal Podwyssotzki, dal Lukianow e da altri, che si possa cioè distinguere morfologicamente l'infiltrazione dalla degenerazione, non è più ammissibile.

In generale si diceva, che nella infiltrazione il grasso appare nelle cellule sotto forma di goccie più grosse che non nella degenerazione; che nel primo caso le dimensioni delle singole goccie variano entro limiti piuttosto ristretti, mentre nelle degenerazioni si possono sempre trovare goccioline estremamente piccole, accanto a goccie assai più grandi.

Ma questi criteri non corrispondono affatto alla realtà, e, come si è visto, la questione dell'origine del grasso endocellulare è molto più complessa e difficile a risolversi.

Si distingue anche una *infiltrazione grassosa fisiologica* e una *infiltrazione patologica.*

La prima avviene nelle cellule, che normalmente sono incaricate di ricevere e di ritenere immagazzinate le sostanze grasse, non immediatamente adoperate dall'organismo. Le cellule adipose di certi tes-

suti connettivi, le cellule epatiche di alcuni animali in determinati periodi della loro vita e anche, secondo recenti ricerche (Sata, Traina), le cellule degli strati profondi dell'epidermide, quelle delle ghiandole lacrimali, delle ghiandole salivari e del pancreas, mostrano questi fatti di infiltrazione grassosa fisiologica.

La *infiltrazione patologica* consiste o in una esagerazione dei depositi di grassi negli organi, che contengono queste sostanze anche normalmente, o nella comparsa dei grassi in cellule, che normalmente ne sono prive.

Ambedue questi fatti sono palesi nella polisarcia, nel diabete (se-

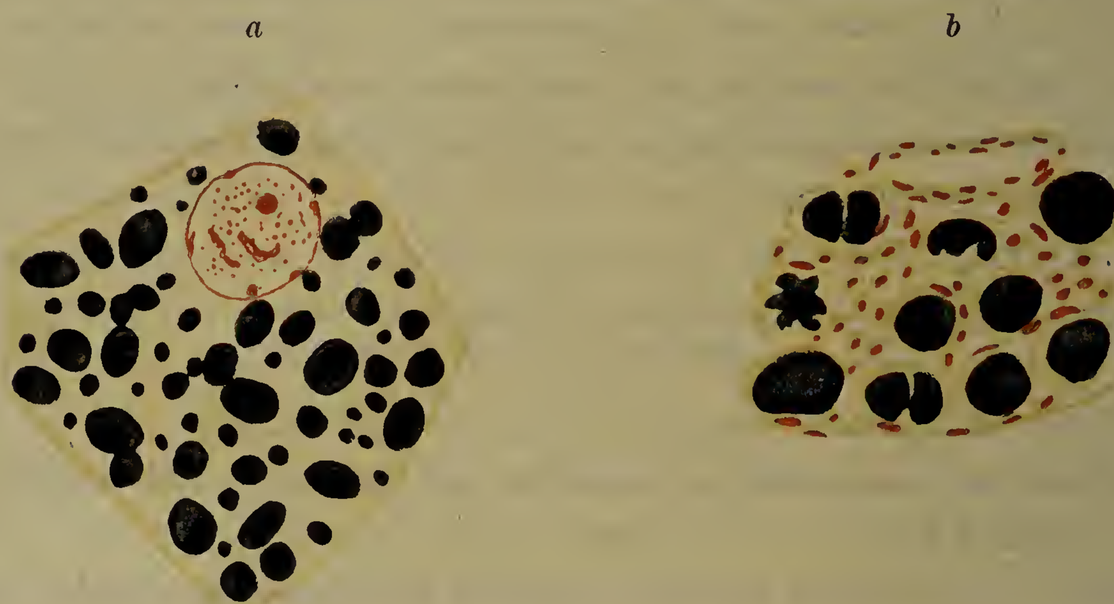


Fig. 241. — *Infiltrazione grassosa: a,* di una cellula epatica di *spelerpes* ibernante: *b,* del corpo grasso della rana (disegno originale).

condo Hansemann), nelle malattie accompagnate da una diminuzione della funzione respiratoria o dei processi ossidativi in genere, come nelle emopatie, nelle affezioni croniche dei polmoni (enfisema, tubercolosi polmonare).

Altre volte la diminuzione dell'attività d'un organo (che, come è noto, importa una diminuzione del metabolismo nell'organo stesso), è causa di una locale infiltrazione grassosa; allora questa è limitata al tessuto interstiziale, mentre gli elementi essenziali subiscono un processo di atrofia.

Così, in un muscolo rimasto per molto tempo inattivo, si può vedere l'accrescimento e l'ingrassamento del connettivo interstiziale e l'atrofia delle fibre muscolari. Un fatto analogo è stato osservato anche nel pancreas.

Finalmente in certe intossicazioni croniche si ha una infiltrazione grassosa (che del resto sovente è accompagnata anche da fatti degenerativi): così nell'alcoolismo cronico.

Come fatti di infiltrazione grassosa, limitata a ristretti territori cellulari, ricorderemo le osservazioni di Ackermann sui reni di donne morte per eclampsia. Egli vide formarsi emboli grassosi nei vasi più sottili, e gli epiteli renali infiltrarsi di grasso all'intorno dei vasi occlusi dal grasso.

Un fatto analogo fu sperimentalmente riprodotto da Benecke, che constatò infiltrazioni grasse nelle cellule circondanti emboli, prodotti con l'iniezione endovenosa di sostanze grasse. Anche Ribbert osservò infiltrazione grassa delle fibre muscolari del cuore in corrispondenza



Fig. 242. — *Carcinomi* della mammella con infiltrazione grassa. Colorazione col Sudan (da Sata).

di emboli grassosi. Probabilmente in questi casi le cellule subiscono l'infiltrazione, perchè sono in parte alterate nella loro nutrizione, in conseguenza dei disturbi circolatori, dipendenti dall'embolia. In fine è da notare, che anche le cellule di certi tumori subiscono la infiltrazione grassosa (vedi fig. 242).

Le sostanze grasse, che si trovano nelle cellule in preda alla infiltrazione, sono quelle stesse di cui abbiamo trattato nel capitolo precedente e cioè grassi glicerici e colesterinici e lipoidi.

Una delle questioni principali riguardanti la natura chimica dei grassi nella infiltrazione fisiologica, è stata ripetuta anche per la infiltrazione morbosa. È noto, che ogni organismo modifica i grassi, di cui si nutre, o ne fabbrica nuovi, imprimendo ad essi un carattere specifico. In altre parole ogni specie animale ha grassi suoi propri ben distinti dagli altri. Naturalmente si tratta di differenze nelle

combinazioni e nelle miscele dei tre acidi grassi superiori, insieme ad altri acidi più bassi. È anche certo però, che tutti gli animali possono anche immagazzinare grassi estranei, tali e quali (olio di lino, olio di sesamo, grasso d'agnello, burro di vacca, burro di cocco) e anche grassi artificialmente combinati con altre sostanze (grassi bromati o iodati — Winternitz, Coronedi — grassi colorati col Sudan).

Lo stesso avviene nella infiltrazione grassosa patologica, come abbiamo anche detto a pag. 865.

Un'altra questione fondamentale è quella del modo con cui i grassi dal sangue passano nelle cellule e come poi di nuovo dalle cellule, ove si son depositati, ritornino nel sangue. Certo è che in questi processi entrano in giuoco dei fermenti, che si trovano nel sangue e nelle cellule stesse.

Anzitutto si crede, che abbia luogo una scissione dei grassi neutri in glicerina ed acidi grassi, mediante le *lipasi.* Questi fermenti si trovano nel sangue (Heinrich) e nelle cellule di quasi tutti i tessuti. Compaiono anzi in grandi quantità durante l'autolisi delle cellule (Winterniz e Meloy) e, secondo alcuni, aumentano in certi processi patologici dei tessuti. Può essere poi, che dai grassi neutri e dalla glicerina si ricostituiscano i grassi neutri entro le cellule, o per opera di altri fermenti o per azione delle stesse lipasi, giacchè, secondo alcuni, l'azione di questi enzimi è reversibile. Si è ripetuta, per la penetrazione del grasso nelle cellule, l'ipotesi di Pflüger in riguardo all'assorbimento intestinale, e cioè che i grassi attraversino le membrane istologiche (pareti dei capillari, sepimenti connettivali od epiteliali), solo allo stato di saponi e poi, da questi, si riformino gli acidi grassi e i grassi neutri.

Secondo certi esperimenti di Cohnstein e Michaelis il grasso, entrato nel sangue, subisce una particolare trasformazione, per cui si riduce in uno stato tale, da non essere più estratto dall'etere. In tal modo giunge alle cellule, che debbono subire l'infiltrazione, e, penetrato nel loro citoplasma, viene di nuovo trasformato in grasso neutro per una attività speciale del protoplasma cellulare stesso.

Infine non si deve negare, che certe cellule possono assorbire le goccioline di grasso tali e quali, come sicuramente fanno i fagociti.

L'infiltrazione grassosa patologica, se non è accompagnata da gravi alterazioni delle cellule, può sparire intieramente, quando cessino le cause che l'hanno prodotta e si ha allora una *restitutio ad integrum* delle cellule infiltrate. Allora il grasso vien riassorbito, probabilmente con un meccanismo analogo a quello che si verifica nella utilizzazione del grasso immagazzinato per riserva, cioè le gocciole di

grasso vengono disciolte per opera di lipasi e di altri fermenti endocellulari, e le sostanze, che risultano da queste reazioni, tornano nel sangue. Morfologicamente questo processo si può seguire nei suoi vari stadi, prendendo in esame le cellule del fegato degli anfibi, alla fine della ibernazione o il corpo grasso delle rane lasciate a digiuno.

III. — Infiltrazione glicogenica.

Il *glicogeno* è uno speciale idrato di carbonio, che si forma negli organismi animali. Sono noti, a questo proposito, i classici esperimenti di Claude Bernard, ai quali seguirono una infinità di lavori, che dimostrarono il valore di questa sostanza nel ricambio materiale degli animali e che posero in luce, come varia la produzione del glicogeno durante certi stati morbosi.

Per riguardo alla patologia cellulare, interessano i problemi del ricambio del glicogeno nelle cellule stesse; il modo con cui questo polisaccaride penetra nel citoplasma, come quivi si fissi e come poi, dai fermenti endocellulari, sia scisso e torni in circolo. Ma noi non potremo trattare qui tali argomenti e ci limiteremo alle semplici questioni morfologiche.

1. *Proprietà chimiche e microchimiche del glicogeno.* — Il *glicogeno* è un polisaccaride che ha grandissima somiglianza con l'eritrodestrina, dalla quale forse non si distingue che per la sua origine animale. Si presenta come una polvere amorfa, bianca, inodora, insolubile nell'alcool e nell'etere. Gli enzimi diastatici lo trasformano in maltosio e glucosio e la trasformazione in glucosio avviene anche per acidi minerali diluiti.

Il glicogeno è, in generale, assai solubile in acqua, tuttavia esistono differenze di solubilità (riscontrate da Ehrlich, da Langhans, da Lubarsch) tra i glicogeni provenienti da diversi tessuti normali e patologici. Facilmente solubile è il glicogeno del fegato, dei reni dei diabetici, dei corpuscoli del pus, dei sarcomi delle ossa, dei tumori del testicolo, dei muscoli; difficilmente solubile (secondo Ehrlich anzi insolubile affatto) quello delle cartilagini e degli epiteli stratificati. Secondo alcuni, queste differenze di solubilità dipendono da diversità nella costituzione chimica dei vari glicogeni, secondo altri invece dalla fissità, con cui il glicogeno è trattenuto dai differenti protoplasmi cellulari.

Tenendo conto di questa sua proprietà e della sua rapida diffusi-

bilità dopo la morte, gli organi da esaminare microscopicamente debbono essere raccolti freschi e fissati in alcool assoluto.

In presenza dello jodio disciolto in soluzione joduro di potassio (secondo la formula di Lugol), si colora in rosso-bruno in modo caratteristico; la tinta bruna non diviene violetta dopo aggiunta di acido solforico, come nella reazione dell'amiloide. Il tessuto può venir conservato in gomma sciroppo aggiunta al liquido di Lugol. Il glicogeno si colora anche con una speciale miscela di carminio (formula di Best).

Ma assai più sensibile è il metodo Vastarini-Cresi con resorcina-fucsina, il quale colora il glicogeno in rosso amaranto e lascia scolorati i nuclei del tessuto; si può ricorrere ad una colorazione di contrasto con ematossilina. Pure elettivo è il metodo Mayer con acido gallico e cloruro di ferro che colora il glicogeno in nero.

2. *Il glicogeno nei tessuti normali.* — Il glicogeno è assai diffuso in tutti gli animali e solo pochi organi ne sono privi. Secondo alcuni, il glicogeno è più abbondante nei tessuti embrionali o in quelli che si trovano in un attivo periodo di accrescimento. In generale lo studio qualitativo e quantitativo del glicogeno nei vari tessuti, è proceduto per via chimica, mentre più scarse, fino a questi ultimi tempi, sono state le ricerche morfologiche, che hanno confermato e corredato gli studi chimici su tale sostanza.

Nella *pelle* il glicogeno si trova, secondo Unna, infiltrato diffusamente negli strati basali dell'epitelio: secondo Lombardo esso è nell'adulto, limitato alla guaina della radice dei peli.

Nelle mucose dello *stomaco e dell'intestino* Arnold ha trovato il glicogeno, sia negli epiteli superficiali, sia in quelli delle ghiandole.

Nei *muscoli striati* questa sostanza si trova, come è noto, in grande abbondanza. Essa è situata esclusivamente nel sarcoplasma, mentre le miofibrille ne sono prive (Arnold, Holmgren). I granuli sono disposti in serie longitudinali o trasversali, e possono formare anche filamenti, che si riuniscono talvolta in una delicata rete.

Nel cuore il glicogeno si trova in forma di grosse goccie intorno al nucleo, di piccoli granuli negli interstizi fra le fibrille (Aschoff). Anche le cellule muscolari liscie e specialmente quelle delle arterie ne contengono; ed è abbondante sovratutto nei tessuti muscolari lisci del feto.

Fra gli organi ghiandolari il *fegato* è il più ricco di masse di glicogeno, i *reni* possono normalmente contenerne, in specie nelle anse di Henle (Ehrlich). La *ipofisi*, secondo Neubert, mostra talvolta, sia negli epiteli sia nel connettivo, goccie e zolle di glicogeno, che si

mescola anche alla sostanza colloide degli alveoli. Nei *testicoli* umani Klenstadt constatò granuli di glicogeno liberi negli interstizi connettivali o contenuti nel citoplasma delle cellule del Sertoli; nelle *ovaie* pure si ebbero somiglianti reperti, e Kan Kato trovò il glicogeno anche nel protoplasma dell'uovo. Nell'*utero* questa sostanza non è sempre presente e v. Gierke ha dimostrato, che si hanno oscillazioni in rapporto ai periodi mestruali: nella *placenta* esso compare negli stadi primitivi, e scompare coll'evolversi di questo organo (Drissens).

Guizzetti ha seguito l'infiltrazione glicogenica delle *cartilagini* nei vari periodi della vita, e ha stabilito, che questo processo comincia col passaggio della cartilagine dallo stato embrionale allo stato fetale, cioè al 4.° mese.

Durante la vita extrauterina poi, il glicogeno delle cartilagini diminuisce e scompare nella parte centrale, mentre si mantiene nelle parti periferiche. Esso è depositato in forma di piccoli granuli intorno al nucleo.

Nel *sangue* il glicogeno è relativamente abbondante, sia disciolto nel plasma, sia raccolto in forma di granulazioni entro i leucociti, ove si può mettere in evidenza col metodo del iodio. Molti leucociti sono iodofili (Neukirch, Wolff-Eisner, Hirschberg), ma alcuni (Nägeli) dubitano, che questi granuli siano sempre costituiti di vero glicogeno. Anche nei leucociti eosinofili sono stati visti granuli glicogenici (Berka).

Come si è detto adunque, il glicogeno si presenta sempre in granuli o in masse di forme semilunari e stellate, le quali il più spesso stanno vicino al nucleo. Non usando la soluzione iodo-iodurata, questi granuli possono essere scambiati con granuli albuminoidi. Talvolta stanno ammassati in gran quantità nelle cellule, le quali prendono allora il colorito rosso-bruno nella loro totalità. Trattando tali cellule, che non abbiano subito la reazione del iodio, con acqua calda o meglio con un po' di saliva, questi granuli spariscono e al loro posto ricompare il protoplasma, giacchè in generale le cellule infiltrate da glicogeno non mostrano alterazioni.

Frerichs ed Ehrlich credono, che il glicogeno abbisogni, per poter infiltrare le cellule, di uno speciale veicolo; i granuli, a cui ora abbiamo accennato, avrebbero una impalcatura costituita da elementi proteici, e il glicogeno o semplicemente imbeverebbe questi granuli così costituiti, ovvero si unirebbe a questi materiali, dopo essersi trasformato in una sostanza simile ad un glicoside (Best).

Secondo altri, il glicogeno, durante la vita delle cellule, infiltre-

rebbe uniformemente tutto il protoplasma cellulare e, soltanto dopo la morte, esso comparirebbe in granuli, in sfere o in zolle irregolari, che possederebbero sempre una trama proteica, derivante del protoplasma.

Recentemente ha attirato l'attenzione di molti studiosi la ricerca del *glicogeno nel nucleo* delle varie specie di cellule. Meixner descrisse il glicogeno nucleare, quale particolarità di nuclei alterati, in forma di vesciche che si coloravano in rosso col metodo di Best e sparivano per il trattamento con la saliva. Askanazy e Huebschmann confermarono questi reperti e, dopo di loro, molte altre osservazioni sono state fatte in tal riguardo e si riscontrò il glicogeno nei nuclei delle cellule della nevroglia, della tiroide, dei leucociti, degli elementi vasali, dei tessuti di granulazioni, dei tumori, ecc.

I nuclei, che contengono glicogeno, sono anche morfologicamente alterati: sono ingrossati, più chiari, come idropici. Il reticolo di cromatina è ridotto a pochi cariosomi, che spesso si trovano addossati alla membrana nucleare. Questa è più sottile, contorta, irregolare, talvolta rotta in qualche punto. Il glicogeno appare in forma di masse sferiche.

Si è discusso se il glicogeno si formi prima nel nucleo e poi passi nel citoplasma, o se prima questo subisca la infiltrazione e poi venga invaso anche il nucleo; se i nuclei contenenti glicogeno siano più capaci di funzionare, specialmente in riguardo alla riproduzione cellulare, se questo fatto abbia un carattere progressivo o degenerativo, ecc.; ma poichè si tratta ancora di fatti tuttora incerti non possiamo dilungarci più oltre su questo argomento.

3. *Il glicogeno come espressione di un fatto patologico.* — Egualmente a quanto abbiamo detto per i grassi, l'esame del contenuto in glicogeno di un tessuto può rivelarci un fatto morboso, o perchè si trovi il glicogeno stesso in quantità sovrabbondanti in organi, che normalmente ne contengono mediocri o piccole quantità; ovvero allorchè si trovi questa sostanza in cellule, che normalmente ne sono sprovviste.

Per ultimo dovremo considerare anche la presenza del glicogeno in tessuti di natura schiettamente patologica (tumori).

a) La quantità del *glicogeno esistente in organi, che normalmente ne contengono*, può essere aumentata come fatto patologico.

Ehrlich fu il primo ad osservare, che i *reni* dei diabetici contengono una quantità di glicogeno assai maggiore del normale; questo fatto fu confermato da Ebstein, da Pisenti, da Obici e dalle ricerche chimiche di Landmayer. Nei reni dei diabetici, osservati al micro-

scopio, il glicogeno si vede specialmente negli epiteli delle anse, i quali appaiono più rifrangenti, vitrei, rigonfi. Analoghi reperti si ebbero nella glicosuria sperimentale, provocata mediante florizina o mediante estirpazione del plesso celiaco; in quest'ultimo caso Trambusti, a cui si debbono tali esperimenti, vide accumularsi il glicogeno specialmente nei canalicoli contorti e nelle pareti delle piccole vene ed arterie. Löschke e Rosenberg, pure nei reni dei diabetici, trovarono il glicogeno anche nei glomeruli.

Interessanti sono anche le più recenti osservazioni di Kledstadt, che constatò una ricca infiltrazione glicogenica dei reni dopo l'intossicazione da morfina. Il glicogeno abbondava specialmente negli epiteli dei canalicoli contorti, sotto forma di granuli o di piccole goccie: solo all'orlo libero delle cellule o nel lume dei canalicoli e dei capillari si vedevano zolle più grosse. L'infiltrazione era diffusa anche ai glomeruli e alle capsule del Bowmann, ma cessava dopo la porzione ascendente delle anse di Henle.

Nel *cuore* si ha spesso aumento di glicogeno in conseguenza di quelle stesse forme morbose, che determinano la infiltrazione grassa: anzi, secondo Aschoff, vi è uno stretto nesso fra questi due fatti patologici. Kledstadt, che ha esaminato da tale punto di vista molti cuori ammalati, trovò aumento del glicogeno in ispecie nel fascio atrio-ventricolare, poi nei muscoli papillari, poi in regioni diffuse del miocardio.

Nella *ipofisi* di diabetici o di individui morti per meningiti trovarono eccessiva quantità di glicogeno Kledstadt e Neubert. Esso infiltrava anche la parte nervosa delll'organo.

Nei processi infiammatori dell'*utero* aumenta assai spesso il glicogeno della muscolatura e anche dello stroma (Wegelin, Aschheim).

Nel *sangue* il glicogeno, sia disciolto nel plasma, sia racchiuso nei leucociti, può aumentare di molto in vari processi morbosi.

Nel diabete spontaneo (Gabritschewsky) o sperimentale, quando la quantità dello zucchero nel sangue è il doppio o il triplo della norma, si è visto accumularsi in quantità il glicogeno nel citoplasma dei corpuscoli bianchi. Oltre che nel diabete, anche in altri stati morbosi si ha l'infiltrazione glicogenica dei leucociti; Gabritschewsky trovò questa in due casi di leucemia, e Czerny in bambini atrofici e anemici, come pure in altri casi di disturbi profondi del ricambio. Sperimentalmente Czerny provocò lo stesso fatto nei cani, producendo in essi disturbi respiratori, anemie e suppurazioni, e Kaminer in altri animali, avvelenandoli con le tossine del piocianeo, del b. del carbonchio, del pneumococco, del b. difterico e anche con la ricina e con l'abrina.

Recentemente Neukirch ha studiato il contenuto glicogenico nel sangue dei leucemici, e ha visto avvenire la reazione di Best nei leucociti e nei mielociti, ma non nei linfociti. Anche in altre malattie si può studiare con questo metodo la infiltrazione glicogenica dei leucociti del sangue o del pus. Spesso si vede soltanto una coroncina di granuli intorno al nucleo.

Stümpke studiò con la reazione del jodio i leucociti in una quantità di affezioni della pelle e delle mucose, nell'ulcera molle e nell'ulcera dura, nella balanite, nel pemfigo, nei foruncoli, nella varicella, nelle scottature, nelle vescicole da cantaridina, ecc., e in genere ebbe reazione positiva, anche se i leucociti del sangue circolante non contenevano affatto glicogeno: egli conclude che i processi infiammatori sierosi o purulenti determinano sempre la comparsa di sostanze iodofile di natura incerta nei corpuscoli bianchi emigrati dai vasi.

In quasi tutti i prodotti suppurativi, provocati sia da streptococchi, da stafilococchi o da altri bacteri, sia da sostanze irritanti sterili (trementina); nel pus da gonococco, nello sputo dei tisici, nell'urina purulenta, nei focolai erisipelatosi si trovano corpuscoli purulenti carichi di glicogeno (Ehrlich). In certi focolai infiammatori pure si sono viste cellule emigranti, infiltrate di questa sostanza. Secondo Langhans, va considerata come un fatto caratteristico delle formazioni tubercolari e sifilitiche la mancanza di glicogeno nei leucociti. È da notare però, che anche in questi casi patologici, non tutti i granuli iodofili si debbono considerare come costituiti da glicogeno.

b) Presenza del glicogeno in organi, che normalmente non ne contengono. — Come si è già accennato, i centri nervosi normalmente non contengono glicogeno; ma Paschutin e Abeles constatarono la presenza di questa sostanza nel cervello di individui morti per coma diabetico. Abeles, avendo riscontrato un parallelismo costante tra coma e presenza di glicogeno, suppone che vi sia tra questi due fatti un nesso di causalità, che cioè il coma si abbia appunto, perchè alle cellule nervose della corteccia, in seguito alla infiltrazione glicogenica subìta, sia impedito il normale esplicarsi delle loro funzionalità.

Recentemente Neubert constatò l'infiltrazione glicogenica nel corpo striato, nel talamo ottico e nella sostanza grigia del midollo di diabetici, e Kledstadt in un tubercoloso e in un individuo morto per meningite epidemica. Secondo Best anche il nervo ottico e la retina possono contenere glicogeno in casi di diabete grave, e secondo Kledstadt anche le cellule dei gangli simpatici periferici.

c) Il glicogeno in tessuti patologici neoformati. — Le prime osservazioni su questo proposito si devono a Neumann, il quale scoperse il glicogeno in certi encondromi. Dopo di lui le osservazioni più numerose su tal proposito si devono a Langhans e a Lubarsch. Il primo di questi autori affermò, che la presenza del glicogeno è un reperto quasi costante nei tumori del testicolo, mentre nei tumori degli altri organi tale fatto è più raro. Lubarsch su 480 tumori esaminati, trovò il glicogeno, mediante l'osservazione microscopica, in 62 casi soltanto.

Nei tumori, che si originano da tessuti, normalmente contenenti notevoli quantità di glicogeno, e cioè nei rabdomiomi e negli encondromi, si trovano sempre grandi quantità di glicogeno, disposte in zolle rotonde o stellate entro le cellule (Langhans), e Lubarsch dice, che è sorprendente la quantità di glicogeno, che si trova nelle cellule dei cosidetti tumori *ipernefroidi* del rene, cioè in quei tumori che si debbono considerare come derivati da germi surrenali aberranti.

È anche importante il reperto della presenza del glicogeno in tumori sorti da organi, che normalmente non ne contengono. Così Lubarsch dimostrò il glicogeno in sarcomi perivascolari del periostio e in un carcinoma del seno mascellare, mentre nè periostio, nè mucosa nasale contengono glicogeno in condizioni normali.

Si è anche voluto stabilire un certo nesso tra presenza del glicogeno e malignità dei tumori, e si è detto che, mentre i tumori benigni ne sono generalmente privi (fibromi, lipomi, mixomi, osteomi, angiomi, leiomiomi), quelli maligni ne contengono con una certa frequenza. Gli adenomi, secondo Lubarsch, non contengono mai glicogeno.

La presenza del glicogeno nei tessuti flogistici di granulazione e nei vari granulomi (tubercoli, gomme, ecc.) è un fatto ben noto, e Best lo collega col meccanismo intimo dei processi proliferativi delle neoformazioni infiammatorie ed infettive.

Nei processi infiammatori delle cartilagini il glicogeno si comporta in modo analogo a quello delle cartilagini normali, a seconda della tendenza che ha il tessuto patologico di progredire o di regredire (Zaccarini).

d) Diminuzione patologica del glicogeno nei tessuti. — In certe intossicazioni diminuisce o scompare il glicogeno: così nelle intossicazioni per fosforo, per arsenico, per sublimato, per morfina, per cloroformio, per veronale, per lisolo, per acido carbonico, ecc. Meixner, in cinque individui morti per cloroformio, non trovò che traccie picco-

lissime di glicogeno entro le cellule epatiche. Questo fatto è stato confermato da ricerche chimiche, eseguite sul fegato e su altri tessuti (Neubauer).

Infine, come è facile comprendere, diminuisce il glicogeno nei tessuti durante il digiuno e quando sussistono le condizioni per un più rapido ed intenso procedere delle ossidazioni (febbre, malattie consuntive).

4. *Degenerazione o infiltrazione glicogenica?* — Dopo aver esposto i principali fatti, che si riferiscono alla presenza del glicogeno come fenomeno morboso, dobbiamo tornare alle questioni più importanti che ad essi si riferiscono: l'*origine del glicogeno* è intracellulare o extracellulare? il glicogeno si produce nella cellula stessa, in cui si trova, per una degenerazione del protoplasma di questa o vi è penetrato dall'esterno? e, nel caso che si tratti di una infiltrazione, entra il glicogeno nelle cellule come tale, o sotto un'altra forma?

Le ricerche di Naunyn sui polli nutriti con sola carne, e che pure mostravano notevoli quantità di glicogeno, quelle analoghe di von Mering sui cani, e quelle finalmente di Claude Bernard, che ricavò il glicogeno da larve di mosche, nutrite con bianco d'uovo che non contiene glicogeno, dimostrerebbero che può prodursi glicogeno per un processo di trasformazione di materiali proteici; questo sarebbe un argomento in favore della ipotesi, che si tratti di una degenerazione. Inoltre il glicogeno fu trovato in cellule di tumori, le quali mostravano un deperimento generale e caratteri di degenerazione spiccati.

E così Katsurada considera i depositi di glicogeno entro le cellule, come il risultato di una vera degenerazione glicogenica, che si verifica nelle cellule stesse in condizioni di insufficiente nutrizione.

Secondo De Michele, il glicogeno, almeno nei leucociti, sarebbe un prodotto di degenerazione che si associa, nelle fasi più avanzate, alla degenerazione vacuolare del protoplasma; e si può osservare, tanto nei corpuscoli bianchi di individui affetti da cachessia, quanto negli animali, in cui sperimentalmente si determini uno stato d'intossicazione iodica: mentre non è dato constatare mai la reazione nei leucociti di individui o di animali sani, quale si sia l'età di essi e l'alimentazione, cui furono sottoposti.

D'altra parte gli argomenti in favore dell'ipotesi dell'infiltrazione, sono i seguenti.

La *infiltrazione glicogenica* si presenta specialmente in casi di glucosemia (diabete spontaneo o sperimentale). È quindi naturale ammettere, che le cellule subiscano infiltrazioni di glucosio, e che poi

entro il loro citoplasma questo glucosio si cambi in glicogeno (Strumpell). Del resto, come si è detto, è stato trovato nel plasma anche il glicogeno stesso.

Secondo Best, la presenza di goccie di glicogeno in una cellula non è un fenomeno degenerativo, poichè egli ha visto che queste goccie non avevano influenza sul decorso normale del processo cariocinetico e che le cellule, che presentavano glicogeno, apparivano sempre normali, mentre nello stesso tessuto alcuni focolai di elementi cellulari alterati o necrotizzati non mostravano la minima traccia di glicogeno.

Infine è stata osservata la presenza del glicogeno, contemporaneamente e nello stesso modo, che la presenza di pigmenti di natura sicuramente ematogena, in modo da far concludere, che i due processi fossero decorsi parallelamente e nello stesso modo.

Per queste e per altre ragioni, ci sembra più ammissibile che, quando si trova glicogeno in una cellula, si tratti principalmente di *infiltrazione.*

In ogni modo, in questo processo d'infiltrazione bisogna distinguere due casi: talvolta esso avviene in cellule deperite (leucociti di focolai suppurativi, corpuscoli del sangue di bambini rachitici e di individui leucemici) ed è allora, espressione di una diminuita resistenza di questa cellule; talvolta è la conseguenza di una intensificazione del metabolismo delle cellule in dipendenza di stimoli, che eccitano un tessuto ad un vivace ed insolito accrescimento. Infatti, come si è visto, è frequente la presenza di un'abbondante quantità di glicogeno nei tessuti embrionali e nei tessuti in neoformazione (tumori, granulomi, tessuti flogistici). In questo caso l'assunzione del glicogeno (o di glucosio), per parte delle cellule, si potrebbe spiegare, come una tendenza ad incorporare rapidamente abbondanti materiali di risparmio e nutritizi, necessari per gli attivi processi di sintesi, che sono richiesti dalle condizioni di accrescimento del tessuto.

Per concludere diremo, che la infiltrazione glicogenica è influenzata:

a) Da fattori generali che agiscono su tutto l'organismo, e cioè:

dalle condizioni della nutrizione in generale;

dalle condizioni, che regolano il ricambio e principalmente dallo stato funzionale del fegato, del pancreas e delle capsule surrenali;

da fattori tossici.

b) Da condizioni locali e cioè:

diminuita resistenza di cellule, che si trovano in via di degenerare;

disturbi circolatori e specialmente stasi venosa;
stimoli formativi e di accrescimento cellulare.

5. *Relazioni fra l'infiltrazione glicogenica e l'adiposi cellulare.* — Anche gli istologi (Gürke, Deveaux) si sono posti la questione, se dal glicogeno possa derivare il grasso e viceversa. Vari autori hanno constatato la contemporanea presenza di grasso e di glicogeno negli stessi elementi cellulari: così Best nel fegato di animali diabetici per florizina, Arnold nel midollo osseo di conigli, Zaccarini nelle cartilagini.

Unna, fondandosi sul comportamento topografico del glicogeno e dell'acido oleico nelle cellule della cute, è d'opinione che il primo provenga dal secondo. Reitz in alcuni infarti epatici ha visto, che contenevano maggior quantità di glicogeno le cellule più vicine a quelle, che erano profondamente degenerate in grasso e Rabe potè constatare un comportamento reciproco tra glicogeno e grasso entro le cellule cartilaginee. Secondo Guizzetti e Zaccarini, nelle cartilagini, prima compare il grasso e poi il glicogeno, ma non è possibile di constatare, col mezzo di colorazioni doppie specifiche, un passaggio dall'una all'altra sostanza.

Questi ed altri reperti possono essere variamente interpretati, ma non forniscono alcuna prova per decidere la questione in un senso o nell'altro.

Quindi, sebbene non vi sia impossibilità di una trasformazione del glicogeno in grasso e viceversa, non si può dire, che questa trasformazione sia morfologicamente dimostrabile. Probabilmente gli stessi fattori influiscono per la infiltrazione contemporanea con l'una e l'altra sostanza, sia che si tratti d'un fenomeno passivo, per uno stato di debilità o di degenerazione delle cellule, sia che si tratti di un fenomeno attivo per tessuti che hanno maggior bisogno di nutrirsi o di immagazzinare sostanze di riserva.

IV. — Infiltrazione pigmentaria.

In questo capitolo prenderemo in considerazione casi di infiltrazione assai diversi tra loro per la natura delle sostanze infiltranti; sostanze le quali non hanno di comune altro che la particolarità di essere colorate e di tingere quindi i tessuti, che esse vanno ad infiltrare.

1. *Infiltrazioni con pigmenti ematici.* — Allorchè si ha una copiosa distruzione di corpuscoli rossi, l'emoglobina liberata da essi può an-

dare ad infiltrare le cellule di vari organi. Ma l'emoglobina non è capace di produrre una pigmentazione durevole; essa subisce entro le cellule stesse, o anche negli spazi intercellulari, varie trasformazioni chimiche e dà origine a certe sostanze colorate, insolubili nei liquidi dell'organismo, delle quali le principali sono la *ematoidina* e l'*emosiderina.*

L'*ematoidina non contiene ferro:* essa si trova nelle cellule quasi sempre in uno stato cristallino (aghi sottili o romboedri sghembi): eccezionalmente si presenta in forma di granuli. L'ematoidina si forma, allorchè il sangue stravasa in un tessuto morto, e, secondo Recklinghausen, la formazione dell'ematoidina si deve ad un complicato processo fermentativo.

L'*emosiderina*, studiata per la prima volta da Neumann, contiene ferro e dà sempre in modo evidente, sia la reazione del bleu di Prussia (Perls), sia quella di Quincke, con il solfuro ammonico. Secondo Schmidt, queste reazioni non mancano mai nei pigmenti contenenti ferro. L'emosiderina si trova nelle cellule sotto forma di granuli o di zolle brune o nere; mai assume aspetto cristallino. Essa si produce soltanto, allorchè il sangue stravasa in un tessuto rimasto vivente e, secondo Langhans, vi è sempre bisogno delle attività biologiche delle cellule, perchè l'emoglobina si trasformi in emosiderina.

Nondimeno questa opinione non è da tutti condivisa, e si crede anche alla possibilità di una formazione *extracellulare* della emosiderina. In condizioni fisiologiche si trova emosiderina in quegli organi in cui si verifica distruzione di corpuscoli rossi (milza, fegato, midollo delle ossa), ed allora in genere si può osservare sotto forma di granuli entro leucociti, quale prodotto ultimo della digestione fagocitaria di frammenti di corpuscoli rossi.

1.° *Pigmentazioni ematiche locali.* — Si hanno queste in luoghi, dove sia avvenuta una circoscritta distruzione di corpuscoli rossi stravasati, e quindi nei focolai emorragici, nei focolai infiammatori con essudato emorragico, negli infarti, nei trombi, ecc. All'intorno di questi focolai si vedono cellule, contenenti promiscuamente granuli di emosiderina e cristalli di ematoidina; in genere sono i leucociti, che mostrano una maggior quantità di questi elementi, assunti probabilmente per una attitudine fagocitaria. Zeller e Arnold descrissero un caso di erisipela, che condusse a morte una donna, dopo che si erano prodotti in essa 650 ascessi e nel punto occupato da ogni ascesso si aveva una intensa pigmentazione. All'esame microscopico si constatò, che il pigmento si era attaccato alle fibre connettivali ed

elastiche, alle cellule grassose, agli elementi della rete malpighiana, agli elementi delle pareti vasali. Il pigmento era in parte disciolto e infiltrava uniformemente questi vari elementi, in parte aveva l'aspetto di granuli.

Un'altra pigmentazione locale è stata osservata da Kretz in molti fegati cirrotici, e consiste nella deposizione di granuli di emosiderina entro le cellule epatiche e nel collettivo interstiziale. Secondo Kretz, sono le cellule epatiche che si ammalano, prima ancora che si abbia la proliferazione del connettivo; queste cellule, già alterate, distruggono attivamente i corpuscoli rossi e così si ha la formazione di emosiderina.

Questo argomento è stato di recente trattato in modo sperimentale, producendo asetticamente piccole emorragie nella pelle e introducendo in essa frammenti di midollo di sambuco. Si constatò la distruzione di molti corpuscoli rossi e la imbibizione delle cellule con emoglobina (Browicz), dalla quale poi, per successive trasformazioni chimiche, si depositavano granuli colorati.

In queste trasformazioni dell'emoglobina fino alla emosiderina hanno, secondo Arnold, una parte importante i microsomi e plasmosomi. Più tardi poi la emosiderina si riduce a granuli di composti ferrici, che dànno le reazioni microchimiche del bleu di Prussia e del solfuro ammonico.

Altri granuli pigmentari si producono per la digestione intracellulare di frammenti di corpuscoli rossi, inglobati da fagociti.

Durante queste trasformazioni, il focolaio di infiltrazione emorragica della cute va cambiando colore e passa dal rosso scuro al bruno, al verdastro ed al giallo ocra. Per ultimo la colorazione scompare intieramente.

2.° *Pigmentazioni ematiche generali.* — Si hanno in genere allorchè, per cause che agiscono su tutta la massa sanguigna, si verifica una distruzione dei corpuscoli rossi in tutto il sistema circolatorio.

a) *Emocromatosi* (v. Recklinghausen). — L'emocromatosi si produce in generale in casi di alterazioni del ricambio (stati cachettici) e si crede che provenga da diffuse emorragie capillari, o da diapedesi dei corpuscoli rossi. Talvolta è l'espressione di una diatesi emorragica. Si manifesta con una pigmentazione ocracea del fegato, delle ghiandole linfatiche, della guaina dei grossi vasi e del tessuto grasso, pigmentazione dovuta alla deposizione di granuli di emosiderina entro le cellule di questi organi o negli spazi intercellulari.

Foà ha descritto due casi di emocromatosi, con evidenti alterazioni delle capsule surrenali. Nel fegato, nel pancreas, nella milza, nel mi-

dollo delle ossa, nei gangli linfatici trovò un forte accumulo di cellule sovraccariche di frammenti di globuli rossi o di blocchi di pigmento, contenente ferro, color giallo bruno. Questi non stavano solo nelle cellule del connettivo interstiziale, ma anche negli elementi parenchimatosi di tutti gli organi suddetti. Le cellule muscolari del cuore erano tutte coperte di granulazioni pigmentarie.

b) *Siderosi.* — Questa forma di pigmentazione generalizzata fu descritta da Quincke, in casi di anemia perniciosa e di pletora artificiale. Fu ottenuta sperimentalmente dal Biondi, mediante intossicazione con *toluilendiamina,* una sostanza che produce una gravissima distruzione di corpuscoli rossi. Biondi afferma che la riduzione dell'emoglobina in emosiderina, avviene solo nel fegato, e che i granuli di emosiderina, assunti dai leucociti, vengono col mezzo di questi trasportati in vari organi e in ispecie nella milza e nel midollo delle ossa.

Analoghe ricerche sulle intossicazioni da toluilendiamina furono eseguite anche da Gambaroff, che studiò specialmente la grandezza, la forma e la disposizione dei granuli nel fegato. Egli constatò granuli pigmentari anche nel nucleo e i suoi reperti si accordano con le vedute di Browicz, il quale dà una grande importanza al nucleo in questi processi di pigmentazione.

Browicz constatò nel nucleo di cellule fissate con formaldeide, vari cristalli di emoglobina.

c) *Icterus neonatorum.* — Anche questa pigmentazione generalizzata consiste in una infiltrazione ematogena (Neumann). Si tratta di cristalli di ematoidina, deposti specialmente nelle cellule del tessuto grassoso e negli interstizi connettivali di molti tessuti. Nei reni si hanno veri infarti di questi pigmenti. Inoltre se ne trova una notevole quantità nel sangue e nell'orina. Secondo Neumann, in questi casi la separazione dei cristalli di ematoidina prosegue anche dopo la morte dell'individuo a spese di un'altra sostanza colorante, disciolta nel sangue e nei liquidi organici.

2. *Infiltrazioni con pigmenti melanotici* (*Ocronosi*). — Nella *ocronosi*, malattia di cui il quadro clinico e anatomopatologico fu fissato da Virchow, il carattere patognomonico è la infiltrazione di vari tessuti connettivi (cartilagini, legamenti, guaine, fascie, ecc.) e talvolta anche dei muscoli, del cuore, del fegato e dei reni con un pigmento giallo ocraceo, o giallo bruno, o nero. Alla osservazione microscopica si osserva che dapprima il pigmento imbeve, come una sostanza liquida, le cellule e le sostanze intercellulari, più tardi si deposita sotto forma di granuli.

Per molto tempo restò oscura la patogenesi di questa malattia, sebbene Virchow, Albrecht ed altri avessero già messo in evidenza il fatto, che il pigmento, in uno stato incolore, passa nelle orine e queste orine con adatti reagenti acquistano una tinta bruna od oscura. Insomma si mise in rapporto l'ocronosi con l'alcaptonuria (v. i capitoli sulla patologia del ricambio). Finalmente si stabilirono le relazioni tra ocronosi, alcaptonuria e formazione di pigmenti del tipo melanina.

Come si è già detto, v. Fürth ha dimostrato, che la tirosinasi, agendo sulla tirosina, trasforma questa in una sostanza bruna o nera. e che questa reazione avviene, non solo con la tirosina, ma con altre sostanze, in cui all'anello aromatico è unito un ossidrile. Tali sono l'acido omogentisinico e uroleucinico, ai quali si deve l'alcaptonuria, e anche il semplice fenolo. Ora Picks, Popes, Graeffner hanno constatato, che nella anamnesi di alcuni malati di ocronosi si doveva tener conto di una intossicazione cronica per fenolo.

Poichè le tirosinasi sono assai frequenti nei tessuti, si può comprendere facilmente come una eccessiva produzione di tirosina o degli acidi alcaptonici, per processi idrolitici delle sostanze proteiche (quali per es. hanno luogo nelle cachessie, nelle atrofie, ecc.), o anche una semplice intossicazione per fenolo, resorcina, idrochinone, ecc., possano produrre l'ocronosi, che nel primo caso avrebbe una origine endogena, nel secondo una origine esogena.

In conclusione la ocronosi deve considerarsi come una infiltrazione di pigmento melanotico.

3. *Infiltrazioni con pigmenti biliari.* — Come è noto, nella bile esistono quattro sostanze coloranti, la *bilirubina*, la *bilifucsina*, la *biliverdina*, la *bilipracsina*. Una infiltrazione fisiologica di questi pigmenti si trova frequentemente nelle cellule connettivali o stellate del fegato: queste cellule mostrano numerosi granuli colorati, che sono appunto prodotti da un'infiltrazione.

Allorchè poi la bile, per una occlusione dei condotti di sbocco, ristagna nel fegato, passa sovente nel sangue e, per mezzo del sangue, i suoi pigmenti vengono trasportati in diversi organi, che così ne rimangono infiltrati. Si ha allora l'*itterizia*, che è appunto caratterizzata da una colorazione della pelle per parte di pigmenti biliari.

Solo allorchè la quantità dei pigmenti biliari, che ristagnano nel sangue, è considerevole, si ha la infiltrazione delle cellule parenchimali degli organi (chè altrimenti i detti pigmenti restano negli interstizi dei tessuti) ed allora si vedono dei granuli colorati occupare il citoplasma, in vicinanza del nucleo. Talvolta vi si trovano dei veri

e propri cristalli di questi pigmenti biliari e specialmente si possono osservare tavolette romboidali di bilirubina nelle cellule dei canalicoli renali.

Szutinscki ha recentemente descritto il processo di infiltrazione pigmentaria, che avviene nelle cellule epatiche, per ristagno di materiali biliari dopo la legatura del coledoco e lo pone in rapporto coll'esistenza nella cellula epatica di canalicoli intracellulari; la bile ristagnando nei vasi biliari, sarebbe spinta a rientrare nei canalicoli intracellulari ed ivi rimane, formando concrezioni di varia forma entro le cellule ed imbevendo poi il protoplasma stesso, che per ciò, e per la compressione, va poi incontro a processi degenerativi e di atrofia.

Ma indipendentemente dalla problematica presenza dei canalicoli intracellulari, è possibile che la bile passi nell'interno della cellula epatica attraverso l'ectoplasma addensato, il quale rappresenta la parete del capillare biliare.

Per mettere bene in evidenza questi pigmenti biliari, si usa la reazione di Gmelin, modificata secondo Löwit per gli usi istologici che ora ci interessano.

Il Löwit consiglia di non fissare i tessuti, ma di osservarli a fresco, o macerarli nel liquido di Pacini. Si aggiunge poi il reattivo di Gmelin (acido nitroso-nitrico) e si osservano gli elementi dissociati, includendoli in glicerina, addizionata di acido salicilico. Come quando questa reazione si pratica macroscopicamente, le parti pigmentate si colorano in un bel verde, che poi passa al rosso e finalmente al giallo-bruno.

4. *Pigmenti di origine inorganica.* — Si tratta di sostanze colorate di differentissima natura, assolutamente estranee all'organismo, le quali, incorporate in un modo qualsiasi, ma più spesso con gli atti nspiratori, si vanno a depositare nei tessuti di vari organi.

In questi casi assai raramente si tratta di vere infiltrazioni cellulari, poichè queste polveri restano in generale negli interstizi, o sono trasportate dai leucociti, che le hanno inglobate per fagocitosi.

a) *Antracosi.* — È una pigmentazione, che si trova nei polmoni di tutti i cadaveri ed è dovuta a particelle sottilissime di carbone, introdotte con l'aria inspirata, che vanno a depositarsi negli spazi interalveolari. I leucociti si caricano di queste particelle e le trasportano per ogni dove, ma specialmente nelle ghiandole peribronchiali; tutti i polmoni hanno, per tal ragione, un colorito grigio-nero.

Secondo Arnold, nei casi di grave enfisema polmonare, si può avere

una submetastasi delle particelle di carbone dalle ghiandole peribronchiali nel fegato, nella milza e nei reni.

Microscopicamente, le particelle di carbone si possono distinguere da altri pigmenti, oltre che per il colorito assolutamente nero, anche per la loro inattaccabilità di fronte ad ogni reagente (Traube).

b) *Sideroris pulmonum.* — Si tratta di una infiltrazione con particelle di ossido di ferro, specialmente localizzata ai polmoni e alle ghiandole peribronchiali, le quali macroscopicamente assumono un colorito rosso-mattone. Questa infiltrazione fu descritta da Zenker e da Merkel nei lavoranti delle officine di laminazione dell'oro, i quali avevano continuamente respirato polveri di ossido di ferro.

c) *Argiria.* — Per argiria si intende la pigmentazione con materiali argentiferi; questa pigmentazione si osserva in individui, che introducono nel loro corpo, sia per la respirazione, sia con il loro nutrimento, certi preparati d'argento.

L'argiria si può anche riprodurre sperimentalmente negli animali. I tessuti infiltrati (reni, pelle, mucosa, dura madre) hanno un colorito bruno dovuto a granuli di albuminato di argento (Fromman e Versmann). Kahlden avendo somministrato a conigli grandi quantità di preparati d'argento, trovò infiltrata specialmente la sostanza midollare dei reni, e, ad un esame più minuto, constatò che i granuli occupavano non solo gli interstizi connettivali, ma si trovavano anche all'interno delle cellule connettivali, intorno al nucleo.

Interessanti sono le osservazioni di Jahn, fatte sopra un numero considerevole di cadaveri di operai, impiegati nelle manifatture di oggetti d'argento.

Questo autore dice, che in prima linea, subiscono la infiltrazione i reni, la tiroide, i plessi coroidei, poi vengono in seconda linea la pelle, il fegato e i testicoli, e finalmente, nei casi più gravi, anche molti altri tessuti. La deposizione dei granuli d'argento è sempre più abbondante nelle fibre muscolari liscie, nelle pareti dei vasi, e nel sarcolemma dei muscoli striati.

Analoghi fatti furono descritti da Magençon e Bergeret e da Arnold per riguardo all'infiltrazione *con sali d'oro.*

V. — Infiltrazione di sali minerali.

La infiltrazione di sali calcarei è per alcuni tessuti (ossa, cartilagini) un fatto normale, che avviene secondo un meccanismo ben definito.

Come fenomeno patologico, questo processo di infiltrazione si trova in differenti condizioni e sta sempre ad indicare una diminuzione della vitalità degli elementi, che lo hanno subìto.

Sono in generale i sali di calcio, e specialmente i carbonati e i fosfati, quelli che si trovano in questi processi di mineralizzazione. Più raramente l'ossalato di calcio, sotto forma di cristalli, riconoscibili alla loro forma, si deposita entro le cellule e specialmente entro le cellule dei canalicoli renali (Neuberger).

Vediamo ora i caratteri macroscopici e microscopici dei tessuti calcificati. Col progredire del processo di calcificazione, i tessuti vanno diventando sempre più duri ed acquistano talvolta una consistenza ed un aspetto lapideo. Le superfici di taglio sono aspre e granulose e i granuli manifestano, al tatto e alla osservazione, la loro natura minerale.

Nelle sezioni microscopiche, le parti calcificate mostrano numerosissimi corpuscoli splendenti, a margini nettamente limitati. Talvolta possono scambiarsi questi granuli con gocciolette di grasso, ma le reazioni microchimiche permettono di distinguerli con sicurezza. Infatti questi corpuscoli rimangono integri nell'alcool e nell'etere, si sciolgono negli acidi minerali (nitrico e cloridrico) svolgendo bollicine di CO_2.

Con l'acido solforico si ha, oltre allo sviluppo di CO_2, la formazione di cristalli di solfato di calcio, riconoscibili per la loro forma. Questi sali di calcio formano coll'ematossilina e coll'alizarina delle lacche colorate; in bleu colla prima, in rosso-violetto colla seconda; nella colorazione coll'alizarina, le masse calcificate spiccano assai bene nel tessuto, debolmente colorate in giallo.

Impregnando il tessuto con una soluzione d'argento, nei depositi calcarei si forma un fosfato d'argento giallo, che già si può riconoscere al microscopio, ma che spicca meglio in nero, quando poi si riduca il sale d'argento (Kossa).

Vediamo ora in quali organi si verifica di solito la infiltrazione calcarea. Essa è un fatto assai frequente nei plessi cerebrali, ove le parti calcificate prendono il nome di *corpuscoli sabbiosi*.

Secondo Meyer, che ha studiato minutamente la formazione di tali corpuscoli, ecco come si verifica questo processo. Punti di origine di questi corpuscoli sono certe cellule connettivali, che posseggono un nucleo eccentrico ed un citoplasma rotondo, omogeneo, come ialino. In questo si depositano granuli di sali calcarei, poi altre cellule si formano intorno alla prima, costituendo così successivamente strati concentrici, mentre la infiltrazione calcarea, nelle cellule rimaste più interne, invade tutto il corpo cellulare e il nucleo sparisce.

Sovente si riscontrano nelle meningi certi tumori speciali detti *psammomi,* che, in conseguenza di una infiltrazione calcarea di tutti gli elementi cellulari che li costituiscono, hanno aspetto e consistenza lapidea. Anche in questo caso il processo di calcificazione, che di recente fu studiato da Ernst, non differisce essenzialmente da quello ora descritto per i granuli sabbiosi dei plessi. Anche le cellule di alcuni carcinomi (della mammella) subiscono talvolta l'infiltrazione calcarea; si parla allora di *psammocarcinomi* (Neugebauer), e ancor più frequentemente vanno incontro a tal processo patologico gli elementi istologici dei fibromi, dei miomi e degli encondromi. In questi ultimi tumori, i sali di calcio infiltrano tanto la sostanza fondamentale, quanto le capsule cellulari, con un processo al tutto simile a quello che si verifica in certe altre cartilagini (cartilagine della laringe e delle costole), le quali normalmente nell'invecchiare si calcificano. Kockel ha studiato le incrostazioni calcaree, che con frequenza si riscontrano nei polmoni. Queste incrostazioni sono spesso omogenee, più raramente in forma di granuli disseminati, aderenti alle fibre elastiche, o alle pareti delle piccole arterie o delle vene. Anche Kockel ammette, che la infiltrazione calcarea si deve considerare come la conseguenza di alterazioni distrofiche e tossiche dei tessuti.

Inoltre la calcificazione è uno degli esiti, a cui vanno incontro elementi organici morti, che restano in mezzo a tessuti viventi.

Infatti nei focolai di necrosi da coagulazione (un fatto patologico di cui fra poco tratteremo) si trova in un periodo tardivo la calcificazione. Sperimentalmente si ottenne la necrosi da coagulazione nel rene, mediante la temporanea occlusione dell'arteria renale e si potè allora ulteriormente constatare la infiltrazione calcarea dei focolai necrotici. Leutert trovò conglomerazioni di sali di calcio negli epiteli renali, dopo intossicazione con sublimato; le masse calcaree endocellulari, da questo autore osservate, non sono altro che porzioni di protoplasma morto e infiltrato. Kossa, che ha ripetuto gli esperimenti del Litten, si è anche occupato dell'analisi chimica dei depositi calcarei, che si formano negli infarti renali; egli afferma che, insieme ai fosfati, vi si trovano anche altri sali di calce, e specialmente uno speciale composto, che egli chiama albuminato di calce; nega che vi si trovino dei carbonati.

La ateromasia consiste specialmente in fenomeni di degenerazione e di necrosi nell'endotelio e nelle fibre muscolari delle arterie. I detriti necrotici, formatisi nello spessore delle pareti arteriose, si calcificano, e la presenza di noduli calcarei nelle arterie ateromatose è appunto una caratteristica di questa malattia. Anche i detriti ne-

crotici, che occupano la parte centrale dei tubercoli vecchi, subiscono lo stesso processo.

Finalmente subiscono sovente la mineralizzazione anche altri prodotti, che non possono venire eliminati dall'organismo, quali sono certi essudati flogistici (pseudomembrane), i vecchi trombi, il contenuto di certe cisti parassitarie.

Sul meccanismo, con cui questi sali calcarei, trasportati in istato di soluzione dal sangue e dalla linfa, si depositano negli elementi destinati alla calcificazione, non si sa nulla di preciso. Liebscher constatò, come stadio iniziale della calcificazione, la necrosi delle cellule od una specie di degenerazione colloide di queste o del connettivo. Certo questo processo non dipende dalla quantità di sali calcarei che circolano nel sangue, poichè non si vide variare la misura, con cui certe calcificazioni avvenivano, aumentando anche di molto il quantitativo di sali di calce: al contrario, in altri casi non avveniva affatto la infiltrazione calcarea, benchè il sangue fosse saturo dei sali necessari.

Naturalmente allorchè la calcificazione è avvenuta nella totalità del citoplasma di cellule morte, non si può parlare di *restitutio ad integrum.* Al contrario, nelle calcificazioni parziali delle cellule si può avere il riassorbimento dei granuli depositati e il ritorno delle cellule allo stato normale.

Questo infatti fu visto avvenire da Werra, il quale provocò nei reni delle alterazioni cellulari circoscritte, tenendo legata l'arteria renale per un tempo non più lungo di un'ora. In questo caso si formano sempre depositi calcarei nelle cellule dei canalicoli, ma questi depositi in due o tre settimane spariscono e le cellule ritornano allo stato di prima.

VI. — Inclusioni cellulari.

Abbiamo avuto occasione di accennare, come entro varie cellule si possano trovare corpi di natura particolare, che spiccano per le loro proprietà morfologiche e microchimiche e che si differenziano assai bene dai componenti normali delle cellule normali.

Questi corpi estranei presentano talvolta una certa somiglianza di aspetto in molteplici e differenti casi, tantochè sono spesso stati confusi tra loro, benchè avessero origine e natura differente.

Alcune volte si tratta di corpi, che provengono dalla degenerazione di certi costituenti normali delle cellule (nuclei picnotici, nucleoli

usciti dal nucleo, residui di cromosomi aberranti in processi di cariocinesi anomale, prodotti di parziali degenerazioni ialine del citoplasma, ecc.), altre volte di corpuscoli inglobati per una attività fagocitaria delle cellule (bacteri, frammenti di altre cellule morte o disgregate, cristalli, ecc.) e finalmente in alcuni casi si tratta di elementi estranei alle cellule, i quali per una attività propria penetrano entro queste, mentre esse si comportano al tutto passivamente.

Avendo già parlato dei prodotti di degenerazione ora ricordati e della fagocitosi (pag. 251) non ci resta che trattare di quest'ultimo fatto, che ben si può designare, come una *infiltrazione delle cellule per parte di elementi solidi.* Lasciando da parte casi meno frequenti ed importanti, ne prenderemo in considerazione due: la immigrazione dei leucociti entro varie specie di cellule e la presenza di parassiti endocellulari.

1. *Immigrazione di leucociti.* — Uno dei primi a descrivere l'immigrazione dei leucociti entro le cellule di certi tumori (carcinomi e sarcomi) fu Klebs, il quale fondò su questo fatto una strana ipotesi eziologica del cancro; egli disse che i leucociti entrando in alcune cellule epiteliali normali, vi producevano una specie di fecondazione per cui tali cellule acquistavano una straordinaria capacità di proliferazione. Ma questa ipotesi fu subito abbandonata per il fatto, che Ströbe e altri autori osservarono, che la immigrazione dei leucociti non precede la formazione del cancro, ma avviene soltanto in cellule cancerose vecchie e lontane dal punto, in cui il cancro cominciò a svilupparsi.

Tali conclusioni furono confermate da altri autori (Nikiforoff, Karg, Ribbert) e la descrizione di queste immigrazioni leucocitarie concorda nella massima parte dei casi. I leucociti si trovano nelle cellule epiteliali, assai spesso entro vacuoli e quindi il loro citoplasma resta distinto da quello delle cellule stesse: altre volte invece sembra che i citoplasmi si fondano insieme. I nuclei dei leucociti immigrati sono ben conservati e spesso mostrano attitudini riproduttive (frammentazione).

In generale, mentre i leucociti immigrati si mostrano in condizioni quasi normali, le cellule cancerigne sono in via di degenerazione. Questo fatto è stato contrapposto a due opinioni di Ströbe, che, cioè, i leucociti non entrino nelle cellule cancerigne per una attività propria, ma siano da essi assunti per fagocitosi, e in secondo luogo, che essi servano come elementi di nutrizione per le cellule del tumore. Anche altri argomenti stanno contro questa ipotesi, poichè, se è vero,

che in alcuni casi le cellule infiltrate di leucociti sono capaci di movimenti ameboidi (Weigert, Pfeiffer, Hansemann), nel maggior numero dei casi le cellule invase sono certamente fisse, ed in ispecie allorchè si tratta di tumori benigni (papillomi); inoltre mai nei leucociti immigrati si constatarono segni della digestione intracellulare.

Invece l'opinione seguita dai più è, che i leucociti immigrino entro le cellule cancerigne, attratti da sostanze agenti chemiotatticamente in senso positivo, sostanze che proverrebbero da processi secretori nell'interno delle cellule cancerigne, o sarebbero il resultato di fatti disgregativi del citoplasma delle cellule stesse [1]).

Quanto alla sorte definitiva dei leucociti immigrati poco sappiamo. È molto probabile, che una tale unione dei leucociti con le cellule cancerigne non possa a lungo durare, e quindi, se queste ultime non sono capaci di distruggere i primi, è probabile che i leucociti immigrati contribuiscano alla disgregazione delle cellule da loro assalite, cellule che del resto già si trovano in uno stato di degenerazione più o meno avanzata.

2. *Parassitismo intracellulare.* - a) *Nelle cellule sanguigne.* — I classici studi sulla malaria hanno con grande esattezza messo in rilievo uno dei fatti più caratteristici di parassitismo endocellulare, che si verifica nei corpuscoli rossi per opera del noto emosporidio.

Poichè in altra parte di questo libro è trattata diffusamente una tale questione, possiamo esimerci dal parlarne a lungo in questo momento.

Nel sangue degli animali inferiori (cani, tartarughe, lucertole, uccelli), Danilewsky descrisse, quali parassiti endocellulari, certi protisti e sporozoari; le osservazioni di questo autore furono poi confermate da Gruby, da Grassi, da Mitrophanow, da Celli. Secondo Danilewsky, fra tali parassiti e le cellule ospiti si stabilirebbe un certo equilibrio biologico (simbiosi); nè gli uni, nè le altre avrebbero molto a soffrirne, il che, come è noto, non vale per gli altri casi di parassitismo, in cui un elemento o l'altro, prima o poi, finisce col venir distrutto.

b) *Nelle cellule epiteliali.* — In moltissimi epiteli epidermici e ghiandolari di anfibi e di rettili si possono trovare con facilità parassiti appartenenti al gruppo degli sporozoari; fra questi ne fu de-

---

[1]) Che nei carcinomi si producano sostanze positivamente chemiotattiche, è anche provato dalle enormi infiltrazioni parvicellulari degli stromi di tutti i tumori.

scritta particolarmente una specie, *karyophagus salamandrae,* trovata dallo Steinhaus nelle cellule della mucosa intestinale delle salamandre.

Nei primi stadi del suo sviluppo il parassita si trova dentro i nuclei delle cellule, ove si presenta sotto l'aspetto di piccole sfere raccolte entro grossi vacuoli: quivi le sferette si moltiplicano per divi-

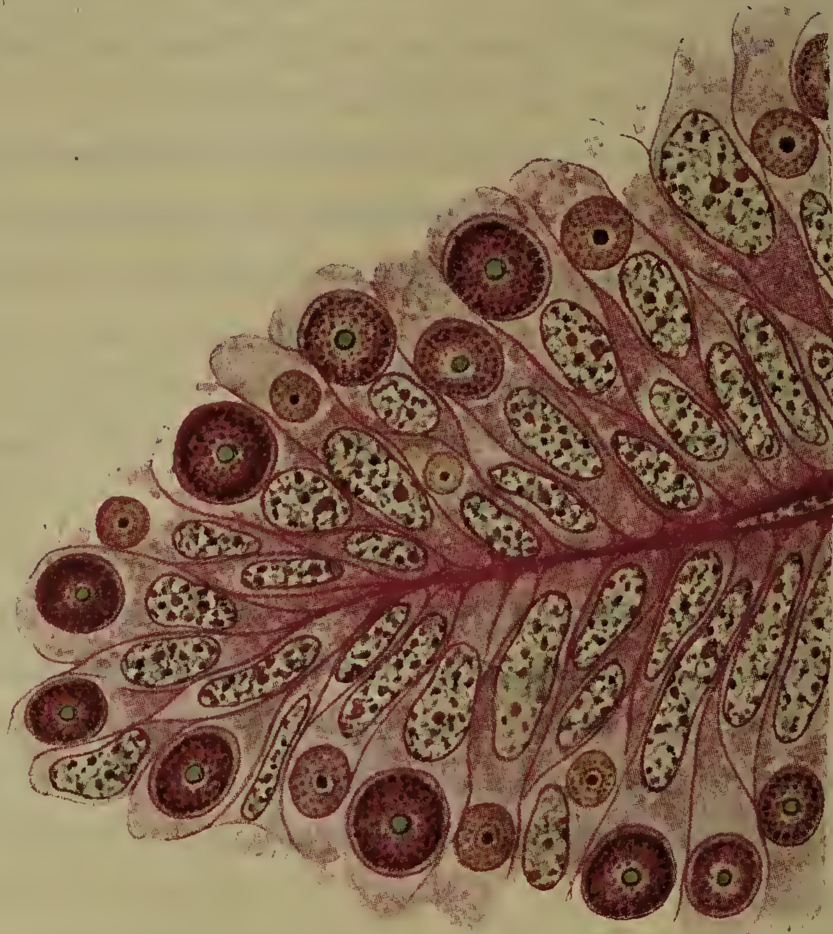


Fig. 243. — Parassiti endocellulari. Coccidi entro le cellule dei canalicoli biliari (da Pianese).

sione e si trasformano in un gruppo di corpi falciformi, i quali, per una totale distruzione del nucleo, vengono poi a trovarsi liberi nel citoplasma, donde escono per andare ad assalire altre cellule.

Altri parassiti animali o ritenuti per tali, furono descritti in malattie degli animali superiori. Lubarsch ne osservò in cellule epatiche di conigli infetti da coccidi (v. fig. 243); Pfeiffer nelle cellule delle pustole vacciniche delle vacche; Guarnieri nelle cellule corneali di animali infettati con pus vaioloso; Neisser negli elementi istologici dell'*epithelioma contagiosum* dei piccioni e dei polli.

Finalmente non possiamo esimerci dal toccare anche qui una questione che sarà più ampiamente svolta e discussa altrove, cioè quella dell'inclusione dei supposti *parassiti* nelle *cellule dei tumori maligni*

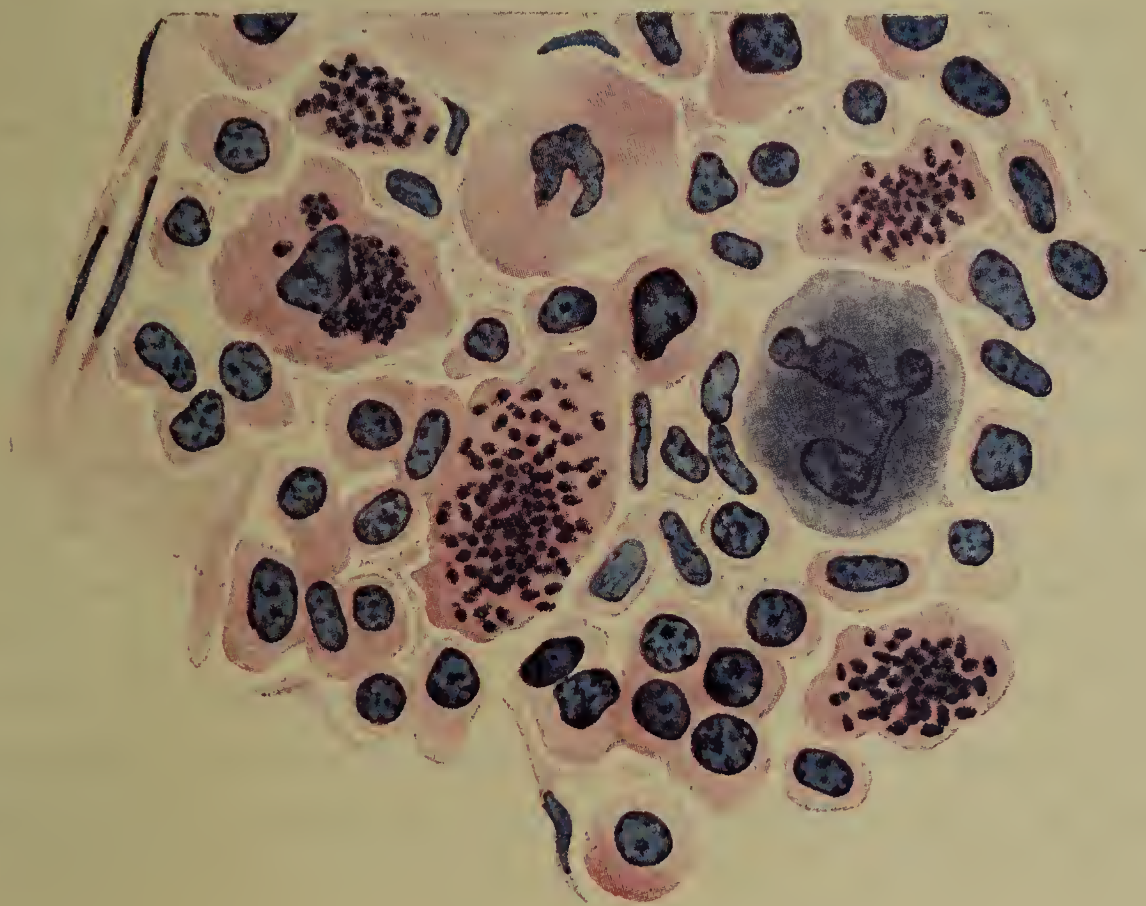


Fig. 244. — Parassiti dell'anemia splenica (*Leishmania infantum*) nel midollo delle ossa (da Pianese).

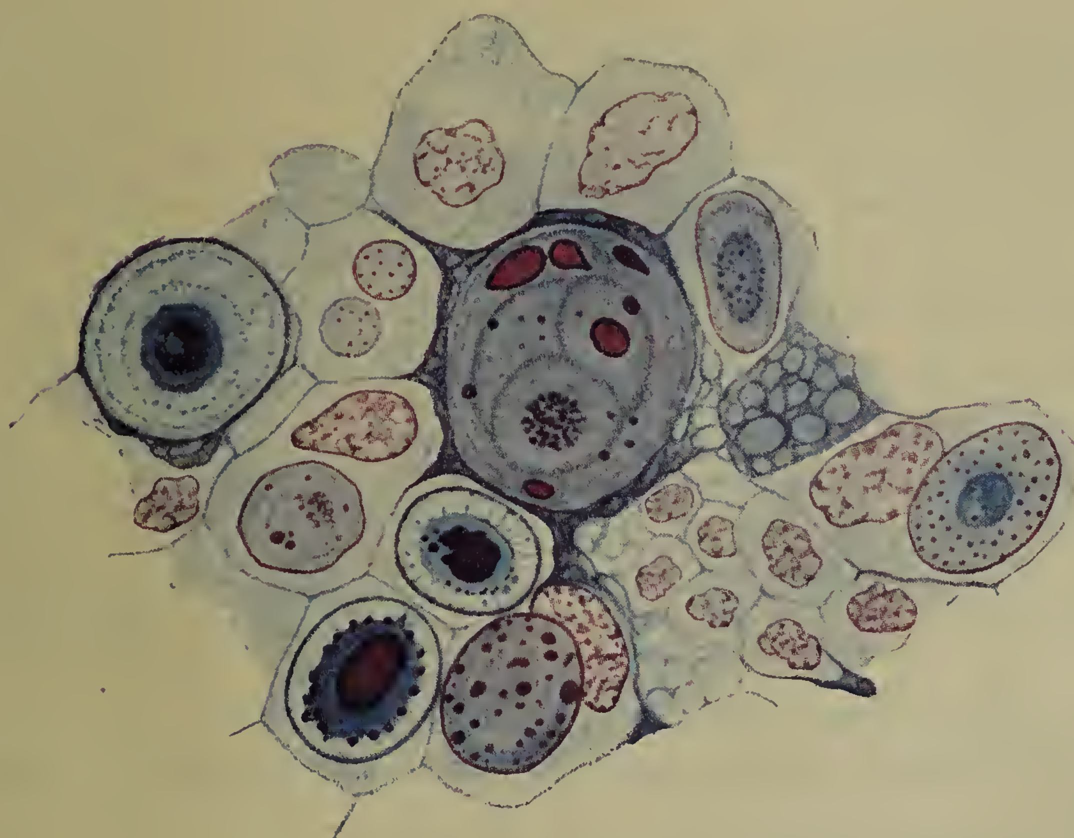


Fig. 245. — Inclusioni cellulari: i così detti *corpi cancerosi* (da Pianese).

È noto, che le molteplici e multiformi inclusioni cellulari, che con grande facilità si possono osservare nei tessuti cancerigni e sarcomatosi, furono da alcuni considerate come prodotti di degenerazioni

nucleari o citoplasmatiche, o come resultati di infiltrazioni leucocitarie, mentre da altri fu affermato e sostenuto con vari argomenti, che si tratta di parassiti, per i quali si volle anche ammettere una importanza eziologica, per riguardo alla formazione del tumore maligno.

Queste inclusioni cellulari si presentano come corpuscoli rotondeggianti od ovali, assai rifrangenti, intensamente colorabili con colori basici (verde di metile, ematossilina) e spesso mostrano evidente metacromasia (Foà).

Talvolta appaiono con un doppio contorno, talvolta sembrano anche costituiti da strati concentrici di sostanze più o meno intensamente colorabili (forme a disco da bersaglio) (v. a pag. 891). Nelle metamorfosi, che essi compiono entro le cellule che li ospitano, si sono riconosciuti vari stadi evolutivi e particolari modi di riproduzione. Le cellule epiteliali, invase da questi parassiti, mostrano alterazioni citoplasmatiche e nucleari di varia intensità, che possono giungere fino ad una necrosi totale.

Appunti bibliografici.

Virchow, *Cellularpathologie*, Berlin, 1871.

Hansemann, *Virchow's Archiv*, vol. 147, 1897.

Ziegler, *Lehrbuch der pathologischen Anatomie*, vol. I, 1898.

Lukjanow, *Éléments de Pathologie cellulaire générale*, trad. franc., Paris, 1895.

Lubarsch, *Fettdegeneration und Fettinfiltration. Ergebnisse d. allg. Pathologie*, 1897.

Ehrlich, *Zeitschr. für klin. Med.*, vol. VI, 1883.

Langhans, *Virchow's Arch.*, vol. 120, 1890.

Lubarsch, *Glykogendegeneration. Ergebnisse der allg. Pathol.*, anno 1.°, seconda parte, 1895.

Gabrietschewsky, *Arch. f. exper. Pathol.*, vol. XXVIII.

Pisenti, *Atti dell'Accad. di Med. e Chirurgia*, Perugia, vol. VII, fasc. II, III, 1890.

Katsurada, *Ziegler's Beiträge*, vol. 12, fasc. 2, 1902.

Kretz, *Hämosiderin-Pigmentirung der Leber und Lebercirrhose*, Braümuller, Wien, 1896.

Biondi, *Ziegler's Beiträge*, t. XVIII, 1895.

Schmidt, *Pathologie der Cirkulation, Hämorragie und Pigmentbildung, Ergebnisse d. allg. Path.*, a. I, parte seconda, p. 100 e a. III, p. 542.

Carnot, *C. R. de la Soc. de Biologie*, n. 22, 1896.

Kahlden, *Ziegler's Beiträge*, vol. XV.

Jahn, *Ziegler's Beiträge*, vol. XVI, 1894.

Arnold, *Ziegler's Beiträge*, vol. XIII, 1890.

LITTEN, *Virchow's Archiv*, vol. 83, 1881.
KOSSA, *Ziegler's Beiträge*, vol. 29.
KLEBS, *Handbuch d. pathologischen anatomie*, vol. I.
STEINHAUS. *Ziegler's Beiträge*, VII, 1890.
NEISSER, *Vierteljahrschr. f. Dermat. u. Syphilis*, fasc. 4, 1888.
SOUDAKEWITSCH, *Annales d. l'Inst. Pasteur*, vol. V, n. 3, 1892.
KOSSA, *Ziegler's Beiträge*, vol. XIX.
HUEBSCHMANN, *Centr. f. allg. Path.*, vol, 19, p. 737, 1908.
VERSÉ, *Ziegler's Beiträge*, vol. 53, p. 212, 1912.

CAPITOLO IX.

Morte delle cellule o necrosi.

La morte del protoplasma consiste in un turbamento profondo della sua particolare struttura fisico-chimica, di guisa che le capacità funzionali della sostanza vivente, che sono indissolubilmente legate a tale struttura, non hanno più possibilità di esplicarsi.

Questo turbamento nella struttura del protoplasma, che può essere determinato da una infinità di cause, può, in un primo periodo, non essere accompagnato da modificazioni morfologiche e chimiche, rilevabili mediante i mezzi che noi possediamo per lo studio degli elementi cellulari, poichè questi possono, morti, conservare gli stessi aspetti e le stesse reazioni microchimiche, che mostravano quando erano in vita. Specialmente ciò avviene, allorchè la morte è determinata da una coagulazione rapida delle proteine protoplasmatiche, come, per es., succede, quando uccidiamo i tessuti animali, volendo conservarne la struttura per gli studi istologici (fissazione).

In altri casi invece, ed assai più di frequente, il protoplasma morto va ulteriormente incontro ad una serie di trasformazioni fisiche e chimiche, che ne cangiano essenzialmente la costituzione.

Si comprendono col nome di *necrosi* questi processi di alterazioni delle cellule e dei tessuti, tanto se esse sono provocate dai medesimi agenti, che cagionarono la morte del protoplasma e che proseguono ad influire, quanto se dipendono da azioni dei tessuti viventi circonvicini, nel caso che la massa delle cellule morte resti unita all'organismo: allora però si usa anche la parola *necrobiosi*, che appunto, secondo il suo significato etimologico, ci indica che si tratta di influenze vitali sopra sostanze morte.

Così, per esempio, le alterazioni che si osservano nelle cellule di

un tessuto in corrispondenza d'una bruciatura, sono direttamente prodotte dall'azione del calore e queste si chiamano semplicemente *necrotiche,* mentre quelle che si verificano in un organo, in cui sia impedita la circolazione del sangue, non dipendono dalla causa mortificante, che è appunto l'ischemia, ma da azioni che i tessuti vivi circostanti ulteriormente esercitano. Queste sono alterazioni *necrobiotiche.*

I. — Alterazioni necrotiche per azione di agenti esterni.

Per azione del calore. — Per innalzamento della temperatura, vicino ai punti di coagulazione delle proteine, si hanno nelle cellule alterazioni speciali che, secondo Virchow, si debbono appunto a fatti di semplice coagulazione.

Allorchè un organo giunge in contatto con un corpo, che abbia una temperatura assai elevata, si hanno le *scottature* o *bruciature;* in questo caso le alterazioni, che si mostrano nei tessuti, sono la conseguenza diretta del fatto fisico della combustione: si hanno disorganizzazioni più o meno gravi, che giungono fino alla carbonizzazione degli elementi cellulari.

I forti abbassamenti di temperatura non producono la morte rapida delle cellule, se almeno essi non raggiungono il punto di congelazione dei materiali protoplasmatici. Una cellula congelata è sovente morta: non sempre però, poichè moltissimi esseri possono sopportare impunemente la congelazione, e, se poi il disgelarsi segue gradatamente, non si verificano in genere gravi modificazioni morfologiche del protoplasma. Invece, allorchè il disgelo avviene improvvisamente, si ha un rapido squilibrio nella costituzione del protoplasma e quindi compaiono anche modificazioni morfologiche evidenti. Facendo congelare fibre muscolari (per es. del muscolo sartorio di rana) esse, durante la congelazione non mostrano gravi alterazioni nella loro struttura, ma, facendole poi rapidamente disgelare, queste alterazioni compaiono. Il muscolo improvvisamente si retrae, riducendosi circa della metà, diviene pallido e trasparente; il contenuto delle singole fibre muscolari perde ogni striatura e si trasforma in una massa amorfa, omogenea e finalmente granulosa. Consimili alterazioni furono viste da Volkmann in muscoli di organi congelati e da Uschinsky negli epiteli epidermoidali, congelati con vaporizzazioni di etere.

Per azione di correnti elettriche si hanno pure alterazioni di vario tipo. Talvolta in adatte condizioni si ha la distruzione del tessuto per

elettrolisi e a questo proposito si ricordi l'*elettropuntura*, che qualche volta venne usata in terapia per disorganizzare escrescenze fungose o tumori.

Le parti del corpo, sottoposte a scariche elettriche, presentano pure fatti di gravi necrosi e perfino di cauterizzazione.

Eschl, in tessuti intercalati in un circuito di corrente galvanica, e per questo mezzo uccisi, osservò formazioni di cristalli speciali nelle fibre muscolari, le quali avevano anche perduto la doppia striatura, ed erano infiltrate da sostanze coloranti del sangue. I nuclei mostravano una minima affinità per la safranina, poichè essi apparivano, specialmente in vicinanza degli elettrodi, pallidi e colorabili in un modo diffuso, talvolta al tutto scolorati.

I *raggi ultravioletti*, i *raggi X*, le *emanazioni del radio* sono pure causa di gravi alterazioni strutturali delle cellule, quando la loro azione fu intensa e protratta.

I *caustici* producono coagulazione dei protoplasmi, o dissolvimento di essi (acidi ed alcali concentrati).

(Per maggiori notizie su tutti questi argomenti v. i cap. III, IV e V della parte II di questo volume).

II. — Alterazioni che si producono nelle cellule morte per azione dei tessuti viventi circonvicini.

Come abbiamo sopra accennato, quando una parte di tessuto muore in un organo, si producono nella parte morta profonde modificazioni, in massima parte cagionate dalle parti viventi circonvicine. In genere, la parte morta rappresenta uno stimolo infiammatorio, cioè nei tessuti circostanti si stabilisce una zona flogistica, che si chiama *delimitante*. Nel processo del tempo questa zona flogistica si trasforma in un tessuto connettivale, che separa o incapsula i residui del tessuto morto, residui che prendono i nomi di *escare* o di *sequestri*.

Le azioni, che per opera dei tessuti viventi si svolgono nelle parti morte, sono molteplici e varie. Si stabiliscono talora delle correnti di liquidi (linfa), che imbevono le cellule necrotizzate, vi introducono alcune sostanze ed altre ne portano via; si hanno cioè fenomeni di imbibizione e di riassorbimento, che modificano assai la costituzione e la consistenza del tessuto.

Si producono intanto reazioni enzimatiche, per cui cambia lo stato fisico delle proteine protoplasmatiche morte; sovratutto entrano in

giuoco fermenti autolitici, che idrolizzano le proteine e le disciolgono.

I tessuti morti appaiono ben presto infiltrati di cellule migranti, e i fagociti contribuiscono anche essi alla distruzione degli elementi necrotici e al trasporto delle particelle più solide, che da essi derivano.

Si hanno diverse apparenze morfologiche a seconda della natura del tessuto morto, e dei tessuti circonvicini, delle cause che produssero l'alterazione, del tempo trascorso a cominciare dal momento, in cui avvenne la morte delle cellule.

Sebbene a questi processi, per quanto sopra abbiam detto, si adatti meglio l'aggettivo di *necrobiotici*, pur tuttavia, seguendo l'uso comune, conserveremo la denominazione per essi adottata, che è quella di *necrosi a focolaio*.

1. *Necrosi per coagulazione.* — Questo processo di *alterazioni postmortali delle cellule* fu, per la prima volta, studiato da Weigert, il quale ebbe occasione di osservarlo sulla pelle di vaiuolosi, in corrispondenza delle pustole. Egli vide, che alcuni elementi del reticolo di Malpighi cominciavano a perdere il loro nucleo e spiccavano poi tra i restanti elementi per nuove proprietà ottiche e di colorazione. Weigert affermò fino da allora, che in fondo questo processo consisteva in una coagulazione delle proteine protoplasmatiche.

Cohnheim, accettando questa opinione, formulò su questo riguardo l'ipotesi seguente. Le cellule in genere, egli dice, contengono del fibrinfermento, e il sangue e la linfa del fibrinogeno. Se, per una qualsiasi alterazione delle cellule, si libera il fibrinfermento, mentre il fibrinogeno portato dai liquidi dell'ambiente viene a contatto colle cellule stesse, si verifica una coagulazione nella loro trama protoplasmatica.

Questa ipotesi riceveva una conferma dagli esperimenti di Litten, il quale dimostrò essere necessario, che nei tessuti morti prosegua la circolazione affinchè la necrosi da coagulazione si verifichi: il che varrebbe a dimostrare, che, in questo processo, entra come fattore essenziale un elemento di provenienza ematogena. Gli esperimenti del Litten consistono in questo: egli, sperimentando sui conigli, teneva legata un'arteria renale, in modo da produrre un'ischemia completa. Se la legatura rimaneva *in situ* per molti giorni, il rene ischemico non subiva la necrosi da coagulazione, ma questa compariva allorchè, dopo una legatura di 2-4 ore, il laccio veniva tolto, e si permetteva che il sangue circolasse di nuovo.

Ma contro questa ipotesi si sono schierati molti autorevoli speri-

mentatori e primo fra tutti Virchow, il quale è d'opinione, che nei focolai necrotici le apparenze, che hanno condotto Weigert e Cohnheim ad ammettere un processo di coagulazione, sono dovute ad una perdita d'acqua, subìta dalle cellule mortificate, per cui esse rimangono deformate, raggrinzate, più compatte e più scure. Essenzialmente si tratterebbe di un semplice *ispissatio* delle cellule.

Kraus non ammette che avvenga coagulazione, perchè egli crede, che questo processo sia essenzialmente caratterizzato da azioni enzimatiche, che nel caso della necrosi non potrebbero prodursi; ed Arnheim, dopo aver provocato sperimentalmente necrosi ischemiche nei reni, e dopo aver studiato le sorti di pezzetti di tessuto morti, introdotti nella cavità addominale di alcuni animali, è divenuto sostenitore dell'opinione di Virchow. Arnheim così si esprime in proposito:

« I resultati ottenuti non parlano affatto in favore dell'esistenza di un processo necrotico, che conduca a una coagulazione nel senso di Weigert. L'influenza del plasma vivente sul plasma morto non porta a fatti analoghi alla coagulazione, nè, per opera del plasma stesso, le cellule si trasformano in ammassi amorfi di protoplasma. Piuttosto si deve ammettere, che il plasma vivente eserciti un'azione dissolvitrice sulle parti morte ».

Uno degli argomenti contro la teoria della coagulazione era, che le sostanze, che si trovano nei focolai di necrosi, non mostravano la reazione di Weigert, caratteristica per la fibrina (Lawdowsky): ma anche questo argomento è stato abbattuto, da poichè Ernst riuscì a colorare col metodo di Weigert le formazioni fibrino-jaline dei reni, e più recentemente Schmaus e Albrecht, hanno trovato, nei loro studi sui tubercoli giovani delle cavie oltre ad una piccola quantità di vera fibrina, colorabile col metodo di Weigert, delle particolari masse di una sostanza coagulata, da questi autori denominata *fibrinoide;* essa aveva in parte una struttura finamente granulare, in parte era disposta in spesse trabecole, in parte infine si mostrava al tutto omogenea [1]. Schmaus e Albrecht concludono, che le alterazioni, che av-

[1]) Si deve a Weigert ed a Schaeffer la dimostrazione della esistenza di una fibrina omogenea, jalina, ma eguale, e per origine e per proprietà chimiche e microchimiche, alla fibrina caratterizzata dalla struttura fibrillare. Inoltre sono stati dimostrati stati di passaggio fra l'una e l'altra apparenza, talchè si potrebbe chiamare col nome di fibrina anche una sostanza, che non ha alcun aspetto fibrillare. Secondo Ernst, queste differenti strutture potrebbero dipendere dai diversi rapporti qualitativi dei generatori della fibrina e dalle concentrazioni del liquido fibrinogenetico o dalla rapidità, con cui il processo di coagulazione si compie.

vengono negli epiteli renali dopo la legatura dell'arteria emulgente, dipendono da un vero processo di coagulazione, proprio nel senso che la chimica fisiologica dà a questa parola: « Si tratta, dicono questi autori, della formazione di un corpo solido non più solubile negli acidi, negli alcali diluiti, nè in soluzioni saline, formatosi a spese dei costituenti liquidi delle cellule ». Secondo Jores, che riferisce questi risultati, la opinione di Weigert in proposito deve essere accolta come giusta.

Anche i resultati di alcune ricerche di Galeotti tendono a confermare la teoria della coagulazione in questi processi necrotici, poichè, portando a contatto di diverse cellule epiteliali, soluzioni di nucleoproteidi di varia natura (estratti da bacteri o da diversi tessuti), fu osservata la coagulazione delle proteine protoplasmatiche delle cellule stesse, e la formazione di vera fibrina (colorabile col metodo di Weigert), come si verifica nel plasma sanguigno, allorchè esso subisce l'azione dei medesimi nucleoproteidi (Woolridge, Halliburton). Anche in questo caso si tratta probabilmente di un'azione enzimatica, che questi nucleoproteidi esercitano, analoga a quella del fibrinfermento del sangue, che è infatti un nucleoproteide (Schaeffer).

a) *Caratteri dei focolai di necrosi per coagulazione.* — Macroscopicamente questi focolai si distinguono dal tessuto sano per il loro aspetto torbido, per un colorito più chiaro del tessuto normale, per una maggiore consistenza. In principio il tessuto necrotico subisce anche un aumento di volume, al quale segue ben presto una considerevole diminuzione causata dalla perdita d'acqua (Weigert). I caratteri microscopici variano a seconda della qualità delle cellule, che sono cadute in necrosi; in generale si può osservare un forte aumento della colorabilità del citoplasma, il quale appare come ispessito, ed assume un aspetto talvolta omogeneo, talvolta granuloso, talvolta decisamente fibrillare: in generale i contorni dei singoli citoplasmi più non si vedono, essendosi questi fusi in una massa uniforme.

Riguardo al nucleo, abbiamo già detto come Weigert ritenesse caratteristica di questa specie di necrosi la scomparsa totale di esso. Ma più recenti ricerche han dimostrato, che così realmente non avviene, e che nella maggior parte dei casi i nuclei si rendono semplicemente invisibili. Kraus crede, che ciò dipenda da una trasformazione chimica della cromatina, mentre Cohnheim afferma che, dopo la morte della cellula, la cromatina è così labilmente trattenuta dal nucleo, che basta che attraverso di esso si verifichino correnti di un liquido qualsiasi, perchè venga disciolta ed estratta dal nucleo stesso.

Egli potè provocare la scomparsa della cromatina in modo analogo a quello, che si verifica nei tessuti necrotici, lasciando semplicemente imbevere dei pezzetti di organi da soluzioni di Na Cl.

Schmaus e Albrecht trovarono altre alterazioni nucleari, consistenti specialmente in cariolisi e cariorexi, che dipenderebbero da complicati processi chimico-fisici, verificantisi nei nuclei, rimasti in mezzo ai protoplasmi coagulati.

Degne di una speciale menzione sono le necrosi da coagulazione,



Fig. 446. — Cilindri jalini e fibrinosi in un *rene umano* (da Ernst).

che si verificano negli epiteli renali e che conducono alla formazione dei cosidetti *cilindri fibrinosi*, i quali furono particolarmente studiati da Henle, da Weber, da Perl, da Ernst e da molti altri autori. Secondo l'opinione, ora più generalmente accettata, questi cilindri si formano per distacco, per fusione e coagulazione degli epiteli di tratti più o meno lunghi di canalicoli renali.

Questi cilindri, dotati di una certa consistenza, sono spinti, dal liquido, che si segrega nel canalicolo e a tergo di essi, a procedere lungo il canalicolo stesso, quindi vengono poi e trovarsi anche in regioni dei canalicoli ancora provvisti di epitelio (Rovida) e poi finalmente nell'orina.

I cilindri renali hanno un aspetto granuloso o decisamente fibrillare, in genere si colorano col metodo di Weigert, ed appaiono affatto privi di nuclei. Tali caratteri servono a distinguerli dai cilindri jalini (di cui abbiamo parlato nel Cap. VII), i quali sono sempre meno densi e più chiari, rifrangenti e perfettamente omogenei. Del resto assai

spesso ambedue queste formazioni patologiche si riscontrano nello stesso rene, come conseguenza di uno stesso fatto morboso. Secondo alcuni anzi, i cilindri jalini rappresenterebbero uno stato iniziale, e i cilindri fibrinosi uno stato terminale di un medesimo processo di metamorfosi degli epiteli renali.

Nella fig. 246 si vedono le sezioni trasverse di questi vari cilindri in un rene umano colpito da nefrite parenchimale. I dischi chiari entro i canalicoli rappresentano le sezioni di cilindri jalini, i dischi scuri le sezioni di cilindri fibrinosi, colorati col metodo di Weigert.

b) *Cause della necrosi da coagulazione.* — Le cause della necrosi da coagulazione sono assai numerose e svariate. Tra di esse abbiamo già ricordato la ischemia prolungata per qualche ora, a cui sussegua di nuovo la circolazione del sangue (Litten); poi si debbono menzionare, come cause frequenti di tale processo patologico, molti fatti tossici; sia che i veleni provengano da bacteri (difterite), sia che si tratti di veleni chimici di varia natura, introdotti nel torrente circolatorio, sia che si tratti di auto-intossicazioni.

c) *Necrosi caseosa.* — Con questo nome si indica un processo necrobiotico più avanzato di quello della necrosi per coagulazione. Gli elementi cellulari mortificati subiscono, probabilmente per un riassorbimento di materiali liquidi, determinato dagli elementi circostanti rimasti vivi, una alterazione chimica, che è accompagnata da un evidente cambiamento morfologico. La sostanza necrotica diviene secca, friabile, bianchiccia, e all'osservazione macroscopica somiglia al formaggio grattugiato; da ciò il nome di *necrosi caseosa.*

Microscopicamente si vedono, in corrispondenza dei focolai necrotici, numerosissime zolle amorfe, omogenee, rifrangenti, le quali non si disciolgono nell'etere o nel cloroformio (e perciò si può escludere che si tratti di grassi), dànno le reazioni microscopiche degli albuminoidi e si colorano intensamente. Per queste ragioni è lecito affermare, che la sostanza caseosa è costituita da corpi albuminoidi, del resto al tutto sconosciuti. A tale processo necrobiotico soggiacciono frequentemente le cellule di certi tessuti di neoformazione, come i tubercoli e le gomme sifilitiche, ed alcuni tumori. Esiti di questi focolai necrotici sono la infiltrazione calcarea o talvolta il rammollimento.

d) *Necrosi granulare e per colliquazione.* — Questi due processi non differiscono essenzialmente l'uno dall'altro, e conducono alla totale fluidificazione del tessuto necrotizzato.

Già il Verworn, negli organismi unicellulari, aveva messo in evidenza e descritto accuratamente un processo di necrosi, consistente

nella frammentazione in granuli del protoplasma, sottoposto all'azione mortificante.

Ciò si verifica spesso anche nelle cellule di organi, appartenenti agli animali superiori, allorchè nel tessuto mortificato non si produce coagulazione e di più esistano condizioni per il suo dissolvimento.

Così questa distruzione granulare delle cellule si riscontra spesso nei reni, di cui gli elementi epiteliali siano morti per cause di differente natura; allora forse la dissoluzione di essi è causata dai liquidi, ancora filtranti dai glomeruli e che percorrono i canalicoli. La fig. 241 dà un esempio di un tale processo. Fenomeni analoghi furono

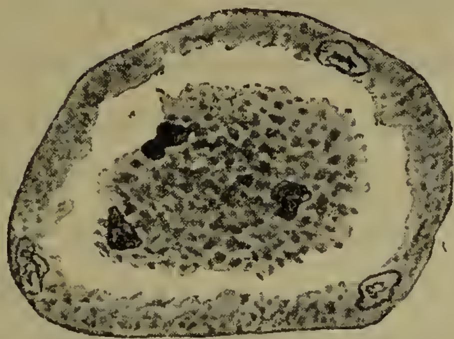


Fig. 247. — Disfacimento granulare degli *epiteli renali di coniglio* (disegno originale).

descritti da Pick, nel fegato di mammiferi, mediante l'iniezione nel coledoco di soluzioni diluite di alcali o di acidi. In alcune cellule egli vide il protoplasma diventar chiaro e disciogliersi poi in un sottile detrito; in altre il citoplasma si faceva invece torbido, poi omogeneo, si frammentava in pezzi, che si mescolavano a quelli provenienti da altre cellule e, finalmente, tutti questi frammenti si dissolvevano. I nuclei subivano alterazioni di varia natura e in alcuni casi scomparivano del tutto.

Molto spesso la necrosi per colliquazione è determinata da sostanze, che esercitano una azione fermentativa, proteolitica, sopra i protoplasmi cellulari. In tal modo agiscono molti prodotti bacterici e specialmente le tossine degli stafilococchi e degli streptococchi. Come è noto, questi microrganismi producono infatti gli ascessi, nella formazione dei quali il processo fondamentale è la colliquazione dei tessuti. Secondo Buchner, anche le sostanze proteiche, che costituiscono il corpo della maggior parte dei bacteri (nucleoproteidi), godono di queste proprietà proteolitiche. Allorchè tali sostanze giungono in presenza di cellule di vari tessuti, e specialmente di epiteli (i quali sono particolarmente sensibili alla loro azione), uccidono i protoplasmi e

ne provocano poi ulteriormente una disgregazione profonda. Anche con le iniezioni parenchimali di fermenti digestivi (pepsina, pancreatina) si può provocare una necrosi per colliquazione veramente tipica. Ma sovratutto questo tipo di necrosi si produce per l'entrare in azione dei fermenti autolitici, che si trovano in ogni specie di cellule.

Finalmente dobbiamo ricordare che, in ispecie negli organi nervosi centrali, si riscontra la necrosi per colliquazione, il più delle volte quale conseguenza di totale anemia (embolie). Tutta la sostanza nervosa necrotizzata si riduce allora in una poltiglia, in cui non si può riconoscere alcun elemento morfologico, ma che contiene soltanto, sospesi in un liquido sieroso, detriti di varia natura e cioè granuli di sostanze proteiche, goccie di grasso, cristalli di colesterina, ecc. L'esito di questi focolai necrotici può essere diverso nei vari casi: talvolta si ha il riassorbimento della parte liquida e la totale distruzione degli elementi solidi (particolarmente per opera dei leucociti); talvolta si costituisce intorno alla raccolta liquida una membrana di origine infiammatoria e così si ha la formazione di una ciste.

e) *Gangrena secca o necrosi per disseccamento.* — Se le cellule necrotizzate si trovano sulla superficie del corpo, in modo che non sia impedita la evaporazione, esse perdono rapidamente la loro acqua e si riducono in ammassi duri, secchi, friabili.

Questo processo avviene identicamente anche in pezzi di tessuto staccati dall'organismo e posti in condizioni d'essiccamento (*mummificazione*). Esso si verifica fisiologicamente nel moncone del cordone ombellicale dei neonati; patologicamente se ne hanno esempi in individui vecchi, che si trovino in condizioni di ricambio assai cattive. In questi, per disturbi trofici, muoiono i tessuti di intiere porzioni di membri, e tali tessuti necrotizzati vanno incontro al disseccamento. Sperimentalmente si può provocare con facilità la gangrena secca dell'orecchio del coniglio, ledendone in un modo qualunque i tessuti per es. tuffando l'orecchio nell'acqua bollente.

f) *Gangrena putrida.* — Anche in questo processo si tratta di alterazioni, che avvengono in tessuti morti, come se fossero staccati dall'organismo. Si tratta di fatti di putrefazione, determinati da bacteri, i quali si stabiliscono nei focolai necrotici, e causano la decomposizione dei materiali proteici cellulari; si ha quindi, come nella putrefazione dei cadaveri, una liquefazione dei tessuti, accompagnata da svolgimento di gas putridi.

I primi a subire l'influenza di questi fermenti putrefattivi sono i nuclei, che si distruggono rapidamente per un processo di cariolisi,

poi si distruggono i citoplasmi delle varie cellule, che costituivano l'organo necrotizzato e dei corpuscoli rossi. Da questi processi di scissione risultano: leucina, tirosina, sostanze grasse, pigmenti ematici, i quali ultimi dànno ai tessuti gangrenosi un colorito bleu sporco o nerastro. Talvolta le bollicine dei gas putrefattivi, che si svolgono, restano nei tessuti, producendo il cosidetto *enfisema gangrenoso.*

III. — Alterazioni cadaveriche delle cellule.

I primi studi su questo proposito sono stati fatti da Tamassia, il quale ha studiato macroscopicamente e microscopicamente le alterazioni indotte dalla putrefazione dei vari tessuti. Ricorderemo anche le ricerche di Kühne e di Verworn, sulla morte fisiologica di cellule, poste in condizioni di vita sfavorevoli. Hauser esaminò organi di vari animali, a differenti periodi dopo la morte, e riscontrò che, sebbene la struttura istologica fosse conservata nelle sue linee generali, tuttavia non si potevano più distinguere i contorni delle singole cellule, ed i nuclei erano tutti scomparsi.

Ecco quale sarebbe, secondo Kraus, il decorso della distruzione del nucleo, nei tessuti conservati asetticamente, dopo la morte dell'animale. Dapprima scompaiono le masse cromatiche periferiche poi le più interne ed i nucleoli: contemporaneamente anche il citoplasma si altera e diviene omogeneo, quasi jalino.

Nei reni le alterazioni cadaveriche furono studiate da Perrando. Il processo si inizia con un rapido e generale intorbidamento granuloso degli epiteli, i quali vanno sfaldandosi e dissolvendosi in granulazioni, che in ultimo sogliono raggrupparsi in modo irregolare, talchè possono far assumere un aspetto uniformemente frammentato al parenchima renale. Secondo Kotsowsky, le cellule di organi isolati dall'animale e lasciate per qualche tempo in un ambiente sterile, alla temperatura della stanza, perdono la loro forma, si distaccano le une dalle altre, rimanendo talvolta riunite da filamenti. Più tardi si distruggono totalmente. I nuclei pure si alterano e la loro cromatina si dissolve. Assai spesso si formano goccie di grasso, sia nel nucleo, sia nel citoplasma.

Più numerose sono state le ricerche fatte su pezzetti di organi nervosi conservati per differenti periodi di tempo, dopo la morte dell'animale, da cui questi tessuti erano stati estratti, e a questo proposito ricorderemo i lavori di Sfameni, di Neppi, di Alessi, di Barbacci e Campacci, di Tirelli e di altri.

Fu riscontrato un aumento della colorabilità del citoplasma, seguito da perdita completa dell'affinità per i colori, dipendente da scomparsa della tigroide e da distruzione del nucleo: i nucleoli resistevano a lungo.

Le alterazioni cellulari, che si producono per opera di *fermenti autolitici* nei pezzetti di tessuti, conservati asetticamente, sono state studiate e descritte con cura, in ispecie per quello che riguarda la comparsa di sostanze grassose, come abbiamo visto a proposito della degenerazione grassa (pag. 852 e seg.).

Appunti bibliografici.

Klemm, *Jahrb. f. wissensch. Bot.*, vol. 28.

Cohnheim, *Lezioni di patologia generale*, Napoli, 1883.

Kraus, *Arch. f. exper. Pat. u. Pharm.*, vol. 22.

Arnheim, *Virchow's Arch.*, vol. 120.

Ernst, *Ziegler's Beiträge*, vol. 12, 1893.

Schmaus und Albrecht, *Deutsche med. Wochenschr.*, 1899.

Kotsovsky, *Arch. des Sciences biologiques de S. Pétersbourg*, vol. IV, 1896.

Tamassia, *Rivista sperimentale di Freniatria*, I, 1875, p. 335. — *Ibid.*, II, 1876. — *Ibid.*, VI, 1880. — *Ibid.*, VII, 1881.

Albrecht, *Pathologie der Zelle. Ergebnisse der allg. Pathologie*, vol. II, p. 2.ª, p. 1123, 1907.

INDICE DELLE MATERIE

PARTE PRIMA.

PARTE II.

Eziologia generale.

PARTE III.

Eziologia e patogenesi delle malattie infettive e parassitarie.

Sezione I. — Infezioni da parassiti vegetali.

Sezione II. — I PROTOZOI PATOGENI E LE INFEZIONI DA ESSI PRODOTTE.

Sezione III. — INFEZIONI DA VIRUS FILTRABILI.

Sezione IV. — Alcune malattie infettive ad eziologia dubbia od ignota.

Sezione V. — Metazoi parassiti.

PARTE IV.

Patologia cellulare.



SOCIETÀ EDITRICE LIBRARIA

ANNO LXIII — 1921

IL MORGAGNI

GIORNALE DI SCIENZE MEDICHE

ANNO XXXVIII — 1921

IL BOLLETTINO DELLE CLINICHE

Raccolta di casi clinici

Il venturo anno sarà per *Il Morgagni* il sessantatreesimo di esistenza. Pochissimi periodici scientifici possono vantarsi di un passato altrettanto lungo. I rivolgimenti d'idee, pei quali in un così ampio spazio di tempo la medicina ha più e più volte modificato i suoi indirizzi dottrinali; i progressi che le hanno in ogni forma della sua attività pratica acquistato una messe sempre crescente di autorità e di gloria, sono stati seguiti da questo Periodico senza alcuna interruzione, con una fedeltà, una competenza e una serenità, che hanno procurato e conservato ad esso, meritamente, uno dei primi posti nella stampa medica italiana. Noi siamo convinti che neppure nel prossimo anno mancherà al *Morgagni* da parte dei medici lettori quella stima e simpatia intellettuale e morale, che l'hanno accompagnato finora, avendo costituito il fattore più saldo del suo successo.

I criteri, ai quali si sono ispirati fino ad ora i compi-

latori, non subiranno modificazioni sostanziali, siccome quelli che si sono dimostrati finora assai pratici. Un vasto materiale verrà distribuito fra l'*Archivio*, la *Rivista* e il *Bollettino delle Cliniche*. Nell'*Archivio* compariranno solo lavori originali, mentre nella *Rivista* saranno riprodotti in sunto e commentati brevemente i lavori più importanti che compariranno nei periodici medici italiani e stranieri. Il *Bollettino delle Cliniche*, questo supplemento del *Morgagni*, al quale il nostro pubblico dimostra una simpatia non meno viva che alla pubblicazione principale, riprodurrà quelle *lezioni* o *conferenze* che per la specialità degli argomenti risultino di un interesse peculiare.

Della *Rivista* farà parte anche il *Notiziario degli interessi professionali*, i quali in questi ultimi tempi passano per una fase specialmente complicata e difficile.

Dato il rincaro generale che si fa sentire particolarmente nelle esplicazioni dell'industria libraria, l'importo dell'abbonamento vien portato a *L. 28*. Nonostante questo aumento del prezzo, *Il Morgagni* rimane il giornale medico più a buon mercato in Italia, avuto riguardo alla sua mole.

Condizioni d'abbonamento.

L'abbonamento al *Morgagni* dà diritto a ricevere:

1.° Un volume di circa 400 pagine riccamente illustrato, contenente memorie originali (Parte I: **Archivio** circa 32 pagine mensili).

2.° Un volume di circa 600 pagine contenente riviste originali di giornali e di accademie italiane e straniere, recensioni bibliografiche, notizie varie e di interesse professionale (Parte II: **Rivista** circa 16 pagine ogni 10 giorni).

3.° Un volume di circa 400 pagine, ricca raccolta di casi clinici italiani ed esteri (**Bollettino delle Cliniche** fascicolo mensile di 32-40 pagine).

L'associazione è obbligatoria per l'anno solare ed è duratura pel successivo se non viene disdetta entro il 31 dicembre; la semplice reiezione del periodico non può essere ritenuta come disdetta.

L'abbonamento importa elezione di domicilio in Milano presso l'Amministrazione.

Prezzo d'abbonamento L. 28.— all'anno per l'Italia; Franchi 34 per l'Unione postale.

Abbonamento al solo *Bollettino delle Cliniche* L. 22.— all'anno per l'Italia; Franchi 28 per l'Unione postale.

SOCIETÀ EDITRICE LIBRARIA

P. L. BOSELLINI

La dermatologia nei suoi rapporti con la medicina interna

Avviamento allo studio clinico integrale delle malattie cutanee per medici e studenti

del Prof. **Pier Lodovico Bosellini**, Ordinario di Clinica Dermosifilopatica nella R. Università di Messina.

L'ampia prefazione che l'Autore ha scritto ci dispensa da una particolareggiata presentazione del lavoro.

Il libro risponde alla necessità universalmente conclamata di dare un orientamento deciso al raccordo della Dermatologia colla Medicina interna. Esso offre un assieme organico di teorie e di fatti, dal quale i medici, specializzati o no, possono prendere le mosse per esaminare e studiare il dermopaziente sotto il punto di vista suaccennato.

La lettura del libro dà la giusta sensazione del posto che la pelle ha nell'organismo sano ed ammalato, perchè ogni fatto cutaneo fisiologico e patologico, in esso citato. viene riportato alle conoscenze di fisiologia e di patologia della economia generale, degli apparàti e degli organi interni. Questa sensazione si traduce nell'altra che invero il fatto cutaneo resta il più delle volte ben povera cosa nel campo speculativo e nel campo pratico, se non si asside sulle vaste e solide basi della medicina interna!

Un volume in-8 di pag. XVI-600, *illustrato da 19 figure* - L. 70.—

SOCIETÀ EDITRICE LIBRARIA

VALENTI G. **II Edizione**

Guida allo studio della Anatomia artistica

del Dott. **Giulio Valenti**, Professore di Anatomia umana nella R. Università di Bologna ed incaricato dell'insegnamento di Anatomia artistica nella R. Accademia di Belle Arti in Bologna.

In questo volume sono descritti in modo conciso e con chiarezza i *sistemi* del corpo dell'uomo che maggiormente contribuiscono a costituire la *figura umana*, quali lo scheletro, il sistema muscolare, ed il sistema cutaneo, con riguardo alle varie età, al sesso ed anche alle variazioni individuali e di razza. Sono in essa esposti i principali *canoni* usati dagli artisti, ed insieme indicate le proporzioni delle varie parti del corpo corrispondenti alla forma normale di questo quale viene scientificamente determinata. L'opera è corredata di n. 167 figure rappresentanti preparazioni anatomiche ed opere d'arte, ed offre all'artista quelle cognizioni necessarie perchè egli, nell'idealizzazione del *bello* possa coordinare ed edificare le sue geniali inspirazioni senza troppo allontanarsi dal vero. Notevoli cambiamenti furono portati dall'Autore in questa 2.ª edizione, specialmente in riguardo alle denominazioni anatomiche, con l'introduzione delle voci corrispondenti alla *nuova nomenclatura* che già sono d'uso comune nelle nostre Scuole di anatomia.

Seconda edizione con 167 figure nere e colorate L. 35.—